

Aus der Klinik für Ophthalmologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Roider)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE ERGEBNISSE NACH VITREKTOMIE  
MIT EINGABE VON AUTOLOGEM THROMBOZYTENKONZENTRAT UND GAS  
BEI PERSISTIERENDEN MAKULAFORAMINA

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Brigitte Frühsorger  
aus Crailsheim

Kiel 2017

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Treumer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Mrowietz

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.02.2018

gez. Prof. Dr. Johann Roider  
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>4</b>
1.1. Die Anatomie des Auges .....	4
1.1.1. Der Glaskörper .....	4
1.1.2. Die Netzhaut .....	5
1.1.3. Die Makula .....	7
1.2. Pathogenese und Klassifikation des Makulaforamens .....	7
1.3. Therapie des Makulaforamens .....	11
1.4. Fragestellung .....	11
 <b>2. Material und Methoden .....</b>	 <b>13</b>
2.1. Patienten .....	13
2.2. Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	14
2.3. Pars Plana Vitrektomie (PPV) .....	19
2.4. Herstellung von autologem Thrombozytenkonzentrat .....	21
2.5. Gewinnung von Vollblut .....	22
2.6. Visus – logMAR .....	22
2.7. Statistische Auswertung .....	23
 <b>3. Ergebnisse .....</b>	 <b>25</b>
3.1. Anatomische Verschlussrate .....	26
3.2. Einfluss morphologischer Parameter auf die Verschlussraten .....	28
3.2.1. Lochkonfiguration .....	28
3.2.2. Lochgröße .....	29
3.3. Funktionelle Ergebnisse .....	30
3.4. Morphologische und funktionelle Korrelation .....	32
3.4.1. IS/OS Linie .....	32
3.4.2. Zentrale Netzhautdicke .....	34

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>35</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>46</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>50</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ELM	engl.: external limiting membrane
ICG	Indocyaningrün
ILM	engl.: inner limiting membrane
INL	engl.: inner nuclear layer
IPL	engl.: inner plexiform layer
IS/OS	engl.: inner segment/outer segment (der Photorezeptoren)
MF	Makulaforamen
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	engl.: outer nuclear layer
OPL	engl.: outer plexiform layer
PPV	Pars Plana Vitrektomie
RGC	engl.: retinal ganglion cell
RNFL	engl.: retinal nerve fiber layer
RPE	engl.: retinal pigment epithelium
TK	Thrombozytenkonzentrat
VB	Vollblut

## 1. Einleitung

### 1.1. Die Anatomie des Auges

Das Auge besteht aus einer Reihe von einzelnen Elementen (Abb. 1), die es dem Menschen ermöglichen, elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen von 400 bis 750 nm als Licht zu empfinden sowie Hell-/Dunkel- als auch Farbkontraste wahrzunehmen (Lüllmann-Rauch, 2003). Bezogen auf die Pathogenese des Makulaforamens (MF) sind speziell der Glaskörper und die Netzhaut mit der Makula zu erwähnen.

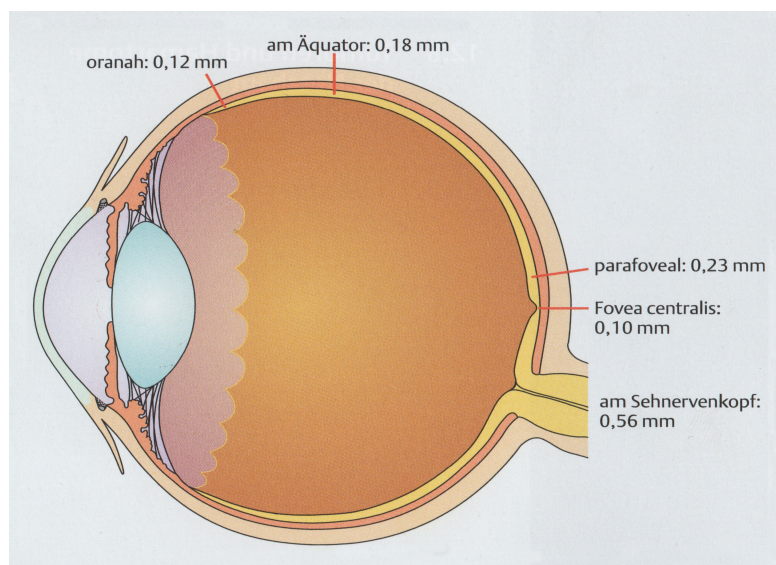


Abb.1: Schematische Darstellung des Auges inkl. Netzhautdicke an verschiedenen Punkten  
(aus Augenheilkunde, Gerhard K. Lang, Thieme Verlag, 5. Auflage, S. 224).

#### 1.1.1. Der Glaskörper

Die molekulare Zusammensetzung der durchsichtigen, viskösen Masse besteht zu 98 % aus Wasser, Kollagen und Glycosaminoglykanen (Hyaluronsäure). Die Kollagenfibrillen setzen sich zusammen aus 10 % Typ V/XI, 15 % Typ IX und 75 % Typ II. Das Kollagen bildet die Glaskörpergrenzmembran, welche der inneren Netzhautfläche anliegt (Lang, 2008). Mit steigendem Alter führen Veränderungen in der molekularen Zusammensetzung zu einer Verflüssigung und verminderten Elastizität des Glaskörpers (Kampik, 2012).

Es bilden sich verflüssigte Vakuolen und lokalisierte Verdichtungen des Glaskörpergels. Im Laufe des Lebens löst sich die hintere Glaskörpergrenzmembran bei der Mehrzahl der Menschen von der inneren Netzhautoberfläche ab.

### 1.1.2. Die Netzhaut

Die Netzhaut (Retina), auch innere Augenhaut genannt, kleidet den hinteren Abschnitt des Bulbus aus. Die Verteilung der Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) ist innerhalb der Retina sehr unterschiedlich. Zentral dominieren die Zapfen, peripher überwiegen die Stäbchen. Die Schichten der Retina werden von innen nach außen unterteilt in (Abb. 2):

1. die innere Grenzschrift (ILM):  
stellt die anatomische Grenze zum Glaskörper hin dar
2. die Nervenfaserschicht (RNFL):  
Axone des 3. Neurons
3. die Ganglienzellschicht (RGC):  
Zellkerne des 3. Neurons
4. die innere plexiforme Schicht (IPL):  
Synapsen zwischen des 2. und 3. Neurons
5. die innere Körnerschicht (INL):  
Zellkerne des 2. Neurons, Horizontalzellen, amakrine Zellen
6. die äußere plexiforme Schicht (OPL):  
hier liegen Synapsen des 1. und 2. Neurons
7. die äußere Körnerschicht (ONL):  
Schicht des 1. Neurons der Photorezeptoren
8. die äußere Grenzschrift (ELM):  
Grenzlinie aus Gliafortsätzen, welche von Stäbchen und Zapfen durchbrochen werden

9. die Schicht der Stäbchen und Zapfen (Photorezeptoren):  
mit Außensegment (Outer Segment „OS“)  
und Innensegment (Inner Segment „IS“)
10. die Pigmentepithelschicht (RPE):  
einschichtig – kubisches Epithel, stark pigmentiert
11. Bruch-Membran:  
stellt die Grenze der Netzhaut zur Aderhaut dar

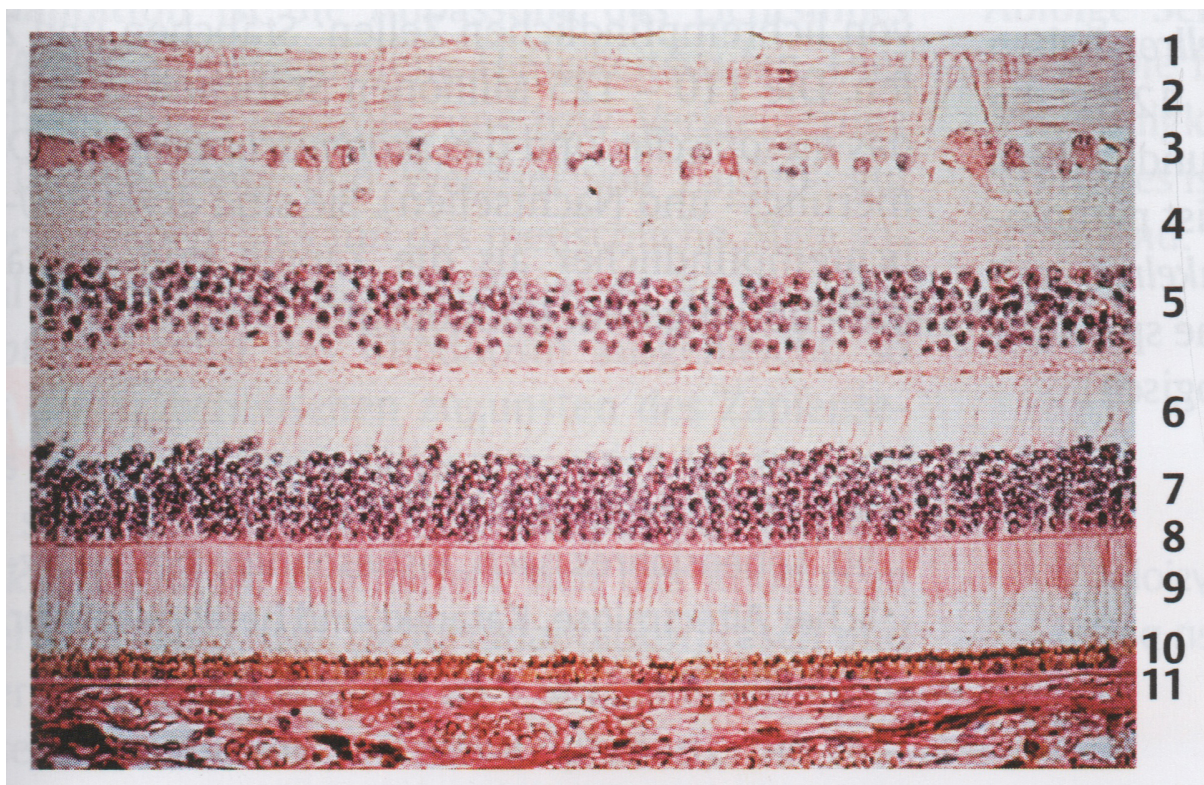


Abb. 2: Histologischer Schnitt durch die Netzhaut mit ihren Schichten 1-11  
(aus Augenheilkunde, Gerhard K. Lang, Thieme Verlage, 5. Auflage, S. 225).



### 1.1.3. Die Makula

Im Zentrum der Retina befindet sich am hinteren Augenpol die im Durchmesser 5 mm umfassende Macula lutea. Sie wird auch „gelber Fleck“ genannt, da hier eine erhöhte Konzentration der gelben Xanthophyll-Karotin-Pigmente Lutein und Zeaxanthin enthalten ist. Im Zentrum der Makula befindet sich eine trichterförmige Vertiefung von ca. 1,5 mm Durchmesser, die Fovea centralis genannt wird. Der zentrale Teil der Fovea (Durchmesser ca. 0,3 mm) namens Foveola (Abb. 3), ist die sogenannte Stelle des schärfsten Sehens. Sie besteht aus Zellkernen der Zapfen und Müller-Zellen (Kanski, Bowling, 2012).

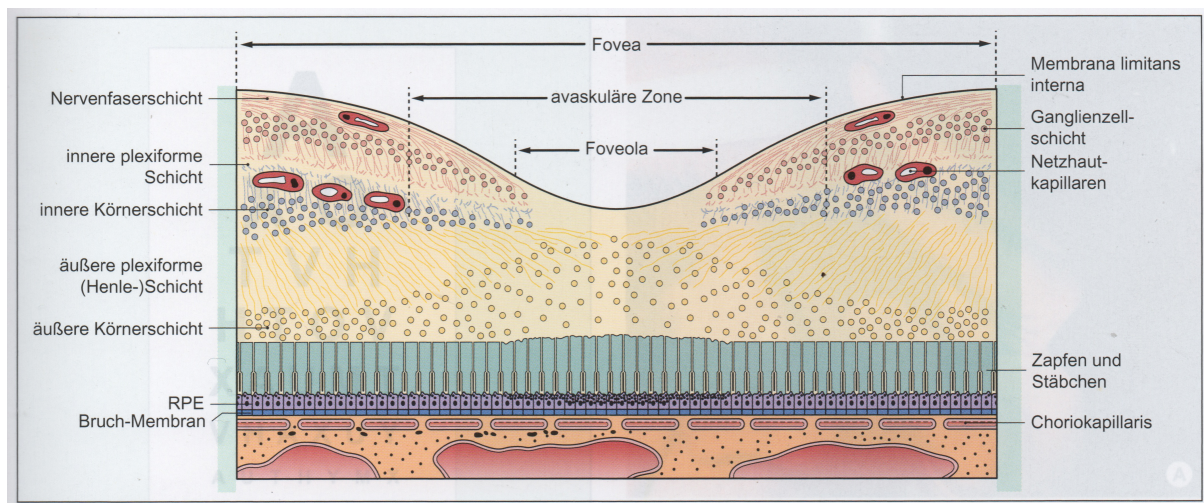


Abb. 3: Netzhaut im Bereich der Fovea schematisch dargestellt (aus Klinische Ophthalmologie, Kanski, Bowling, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 7. Auflage, S. 609).

### 1.2. Pathogenese und Klassifikation des Makulaforamens

Erstmalig wurde das idiopathische MF 1869 von *Knapp* beschrieben (Knapp, 1869). Es handelt sich hierbei um einen Netzhautdefekt im Bereich der Fovea centralis (Abb. 4), der rund, ausgestanzt und durch alle Schichten durchgreifend ist. Das MF tritt in der Regel einseitig, in einigen Fällen auch zweiseitig auf. Typisch ist auch das Auftreten im 6. – 7. Lebensjahrzehnt. Diese Degeneration betrifft im Schnitt drei von 1000 Menschen, zudem sind Frauen 3-mal häufiger als Männer betroffen (Gass, 1995; McCannel et al., 2009).

Klinisch erleiden die Patienten meist innerhalb weniger Wochen eine ausgeprägte Visusminderung mit Verlust der Lesefähigkeit.

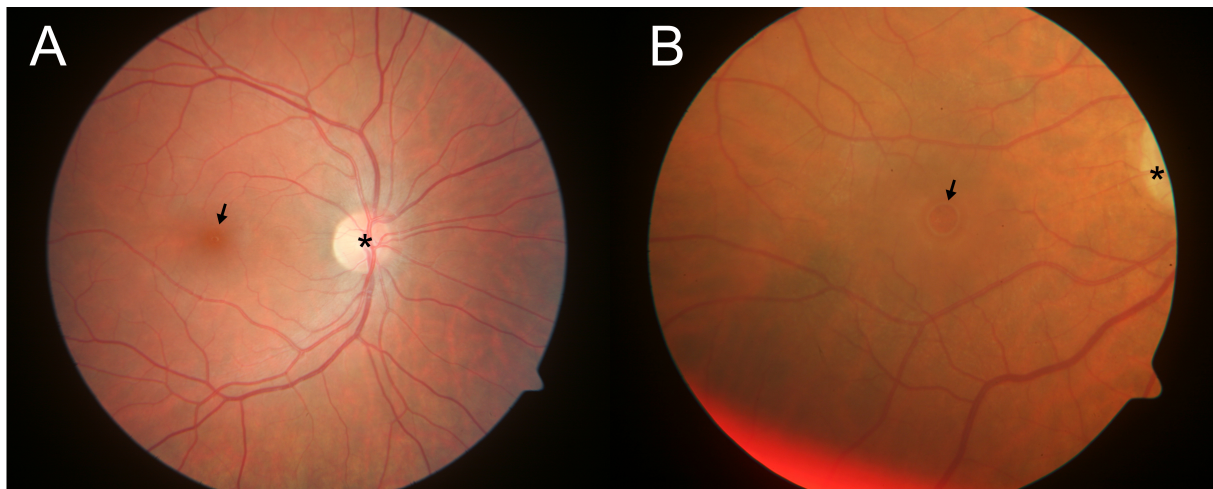


Abb. 4: Fundusaufnahme der Netzhaut: A zeigt eine gesunde Fovea (Pfeil), B zeigt ein erkranktes Auge mit einem MF (Pfeil); \* zeigt die Papille (entnommen aus dem Archiv der Universitäts-Augenklinik Kiel).

Die Pathogenese des idiopathischen MF ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Eine mögliche Ursache für die Entstehung sind tangentielle Traktionskräfte, welche auf die prämakuläre Glaskörpermembran wirken. Grund hierfür soll die Verflüssigung des Glaskörpers mit steigendem Alter sein. Diese Zug- oder Scherkräfte bewirken ein Auseinanderweichen der fovealen Photorezeptoren von zentral nach peripher in den Randbereich des Loches (Gass, 1995). Zudem werden epiretinale Membranen auf der Membrana limitans interna (ILM) der Retina in ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung gebracht und sind Bestand aktueller Studien (Bringmann und Wiedemann, 2009; Schumann et al., 2011). Aufgrund von Zell- und Kollagenneubildung können diese epiretinalen Membranen tangentielle Kräfte auf die Grenzfläche ausüben und ein idiopathisches MF begünstigen. Eine weitere Theorie beschäftigt sich mit den antero-posterioren Zugkräften. Im Jahre 1999 fanden *Gaudric et al.* anhand der optischen Kohärenztomographie (OCT) Anhaltspunkte für eine lokalisierte Glaskörperabhebung im Bereich der perifoveolären Makula. Hier können durch lokale antero-posteriore Traktionen zystische Räume in der Retina bis hin zu einem durchgreifenden MF entstehen (Gaudric et al., 1999).



Um eine bessere Beurteilung des MF und Ausmaß der Erkrankung zu beschreiben, hat sich die Klassifikation und Stadieneinteilung nach Gass durchgesetzt (Gass, 1988). Sie basiert auf biomikroskopischen Beobachtungen und gibt, trotz neuer bildgebender Verfahren (wie z.B. das OCT), Anhaltspunkte zur Bewertung.

Stadium I ist durch die vitreofoveale Traktion beschrieben. Es entsteht ein abnormaler Zug des Glaskörpers auf die Fovea und kann zu einer Abhebung der äußeren Netzhautschicht führen. Ophthalmologisch ist ein kleiner gelber Fleck sichtbar und beschreibt das Stadium I a. Im weiteren Verlauf ist ein gelber Ring zu erkennen, welches dem Stadium I b unterliegt.

Stadium II beschreibt die Entstehung eines Netzhautenrisses bis hin zu einem MF mit einem Durchmesser von  $\leq 400 \mu\text{m}$ .

Stadium III wird durch das voll durchgreifende MF mit der Größe von  $\geq 400 \mu\text{m}$  charakterisiert.

Stadium IV geht mit einer vollständigen hinteren Glaskörperabhebung und einem MF einher.

Heutzutage werden im Klinikalltag die Klassifikation mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) ermittelt und die zugrunde liegende Theorie von Gass wurde dadurch erweitert. Vor allem *Gaudric et al.* beschrieben aufgrund seiner Theorie eine neue Klassifikation anhand des OCT (Abb. 5) (Gaudric et al., 1999).

- A. Darstellung einer Fovea mit Normalbefund, der Glaskörper (gepunktete Linie) liegt an.
- B. Beginnendes MF mit einem zystischen Raum, perifoveale Ablösung des Glaskörpers (Stadium I, Gass).
- C. Entwicklung eines voll durchgreifenden MF durch das Auseinanderweichen des Gewebes, verursacht durch die foveale Zyste (Stadium II, Gass).
- D. Gezeichnet durch ein Pseudo-Operkulum und eine inkomplette Glaskörperabhebung (Stadium III, Gass).

E. MF mit einer vollständigen Glaskörperabhebung (Stadium IV, Gass).

Die Stadieneinteilung der beiden Verfasser unterscheiden sich in der besonders hervorgehobenen Stellung des Glaskörpers und dem Vorliegen einer nicht vollständigen bzw. vollständigen Abhebung der hinteren Glaskörperwand (la Cour und Friis, 2002).

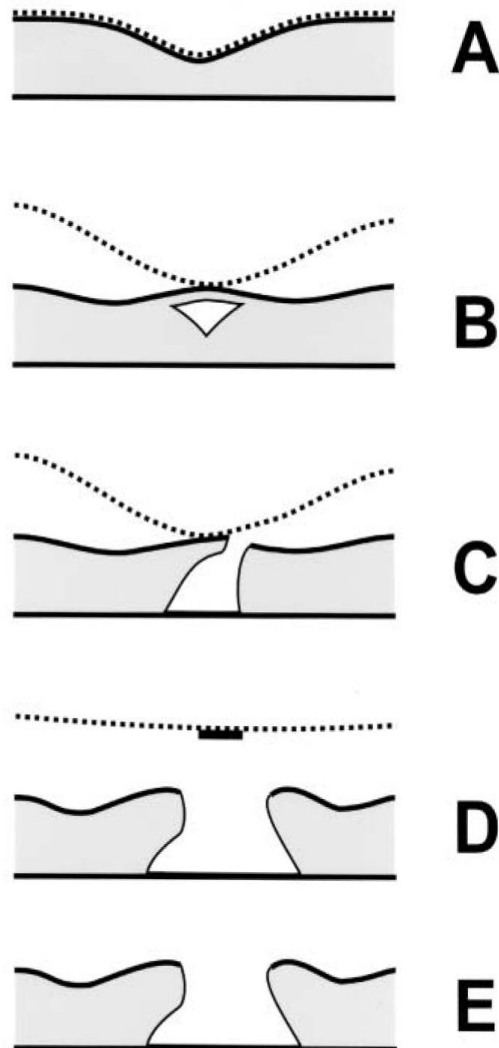


Abb. 5: Schematische Darstellung A-E der Stadieneinteilung mittels OCT nach Gaudrice (aus la Cour und Friis, 2002).

### 1.3. Therapie des Makulaforamens

Bevor das bis heute angewandte chirurgische Therapiekonzept von *Kelly* und *Wendel* entwickelt wurde, konnte das MF nicht therapiert werden (Kelly und Wendel, 1991). Bei ihrer Pilotstudie mit 52 Patienten, welche MF der Stadien 3 und 4 aufwiesen, schlugen sie eine Therapie mit Vitrektomie, vollständiger Abhebung der hinteren Glaskörpergrenzschicht und anschließender intravitrealer Gastamponade vor. Damit erzielten sie eine anatomische Erfolgsrate (Lochverschluss) von 58 % und in 73 % dieser Fälle eine Visusverbesserung von zwei oder mehr Zeilen. Die chirurgische Standardbehandlung bei idiopathischen, durchgreifenden MF besteht heute aus einer Pars Plana Vitrektomie (PPV), Abhebung der hinteren Glaskörpermembran, Peeling der inneren Grenzmembran (ILM-Peeling) und einer intraokulären Gastamponade (meist mit 14 %igem C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) und postoperativer Tieflagerung des Kopfes. Hierbei sitzt der Patient und hat den Kopf nach vorne geneigt, z.B. auf einer Tischplatte aufliegend und das Gesicht in Richtung Boden zeigend. Durch die Auftriebskraft des intraokularen Gases drückt das Gas gegen den hinteren Augenpol. Hierdurch werden die Foramenränder aneinander gepresst und das MF verschlossen. Studien haben gezeigt, dass durch eine chirurgische Entfernung der ILM (ILM-Peeling) im Bereich der Fovea die Rate des anatomischen Verschlusses, insbesondere bei großen MF verbessert wird. Heutzutage werden auf diese Weise anatomische Verschlussraten von 90 % nach der ersten Operation erreicht (Spiteri Cornish et al., 2013).

### 1.4. Fragestellung

In ca. 10 % der operierten Fälle bleibt das idiopathische MF nach der ersten Vitrektomie offen und der Visus auf einem sehr schlechten Niveau. Richtlinien der ophthalmologischen Fachgesellschaften zur Behandlung dieser persistierenden MF bestehen nicht. Chirurgische Strategien umfassen eine erneute Vitrektomie mit Gaseingabe (D'Souza et al., 2011; Moisseiev et al., 2013) eine Vitrektomie mit Eingabe von schwerem Silikonöl (Cillino et al., 2016; Rizzo et al., 2009), eine

Vitrektomie mit Eingabe von autologem Thrombozytenkonzentrat (Dimopoulos et al., 2016; Hillenkamp et al., 2007; Valdeperas und Wong, 2008) sowie in jüngster Zeit Versuche einer ILM-Translokation in das MF (Pires et al., 2016). Die Wertigkeit dieser Therapieversuche ist nach wie vor Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion, da die entsprechenden Studien meist nur eine kleine Fallzahl, eine kurze Nachbeobachtungszeit und/oder keine gute OCT Dokumentation aufweisen.

In dieser Studie haben wir an einem großen Patientenkollektiv mit persistierenden idiopathischen MF die Wirksamkeit einer zweiten Vitrektomie mit Gas und der Applikation von autologem Thrombozytenkonzentrat (TK) bzw. autologem Vollblut (VB) untersucht. VB wurde nur in den Fällen verwendet, in denen aus organisatorischen oder gesundheitlichen Gründen des Patienten kein TK hergestellt werden konnte. Die Anzahl der Patientenfälle reichen bis in das Jahr 2003 zurück, wodurch eine lange Nachbeobachtungszeit resultiert.

Insbesondere sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die anatomische Verschlussrate der persistierenden MF nach Applikation von autologem TK bzw. VB?
- Gibt es morphologische Parameter (Lochgröße, Lochkonfiguration), welche die Verschlussrate beeinflussen?
- Wie stellt sich die Morphologie der fovealen Netzhautschichten nach Applikation von autologem TK oder VB im OCT dar?
- Wie ist das funktionelle Ergebnis (Visus) nach Applikation von autologem TK bzw. VB?
- Gibt es morphologische Parameter, welche das funktionelle Ergebnis beeinflussen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Anhand der OP Berichte aus den Jahren 2003 bis 2015 wurden 79 Patienten identifiziert, die aufgrund eines persistierenden MF nach Vitrektomie, ILM-Peeling und Gaseingabe an der Universitätsklinik Schleswig-Holstein in Kiel erneut mittels Vitrektomie und Gaseingabe operiert wurden. Davon wurden sieben Patienten ausgeschlossen, drei Patienten aufgrund eines traumatischen MF und vier Patienten mit einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration. 61 Augen erhielten mit dieser zweiten Operation als Adjuvanz autologes TK, 14 Augen erhielten autologes VB, da eine Thrombozytenspende aus organisatorischen oder gesundheitlichen Gründen nicht möglich war. Alle Patienten erhielten prä- und postoperativ eine komplette augenärztliche Untersuchung. Dazu zählt die Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes an der Spaltlampe, eine Funduskopie, Ermittlung des bestkorrigierten Fernvisus und die Untersuchung der Makula mit dem OCT. Insgesamt wurden 75 Augen von 72 Patienten untersucht, von denen 16 männlich und 56 weiblich waren. Das Alter der Patienten lag zwischen 56 und 89 Jahren, Mittelwert  $70 \pm 6$  Jahre (Standardabweichung). Das rechte Auge war in unserer Studie 30 mal und das linke Auge 45 mal betroffen. Bei drei Patienten war sowohl das rechte als auch das linke Auge betroffen. Ein Patient benötigte drei Operationen für einen endgültigen Lochverschluss. Eine Nachuntersuchung nach der zweiten Vitrektomie mit einem minimalen Follow-up von 12 Monaten hatte bei 26 Patienten bereits stattgefunden. Um ein möglichst langes Follow-up zu gewährleisten, wurden 46 Patienten, bei denen das Follow-up kürzer als 12 Monate war, angeschrieben und erneut zur Untersuchung einbestellt. Davon sind 30 Patienten zur Nachuntersuchung erschienen, bei den übrigen 16 Patienten liegt dementsprechend ein kürzeres Follow-up vor. Es wurde ein Follow-up von 58 Monaten im Median (Spanne 3 – 147) erreicht.

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine ausführliche Aufklärung der Operation durchgeführt und mögliche Alternativen erläutert. Bei der Untersuchung und der Datenerhebung wurden die Grundzüge der Deklaration von Helsinki befolgt. Die retrospektive Auswertung der anonymisierten Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

## 2.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Das OCT ist ein bildgebendes Verfahren, welches mittels Licht geringer Kohärenzlänge eine interferometrische Abstandsmessung der vom Gewebe reflektierten elektromagnetischen Wellen durchführt (Burk und Burk, 2014). Das Prinzip gleicht dem der Sonographie. Statt Schallwellen wird beim OCT Licht mit einer Wellenlänge von 840 nm genutzt. Die Netzhaut wird abgescannt, das Signal zurückgeworfen und mit einem Referenzsignal überlagert. Somit werden präzise Schnittbilder durch die Netzhaut erzeugt. Die Untersuchung mit dem OCT dauert nur einige Sekunden, ist berührungsfrei, nicht invasiv und kann ohne Erweiterung der Pupille durchgeführt werden. Mit dem kommerziellen time-domain OCT (TD-OCT) (Stratus OCT, Firma Carl Zeiss, Jena, Deutschland), lässt sich ein Scanmuster der Netzhaut darstellen (Abb. 6). Dies entsteht aus sechs radiären, konzentrisch angelegten Scans, die 6 mm lang sind. Im Zentrum des Scanmusters ist die Fovea abgebildet (Ryan, 2013).

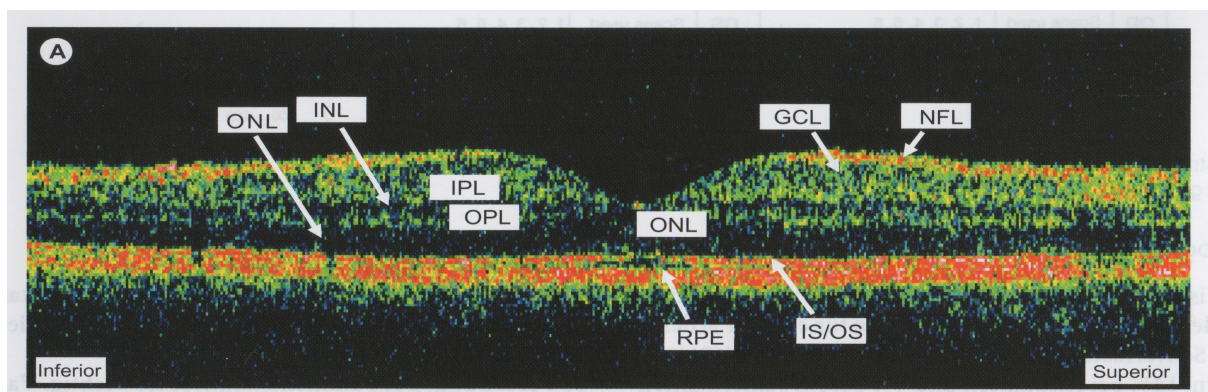


Abb. 6: TD-OCT Scan mit Kennzeichnung der Netzhautschichten (siehe unter 1.1.2. sowie im Abkürzungsverzeichnis), aufgenommen mit dem Gerät Stratus OCT 3000 (aus Klinische Ophthalmologie, Kanski, Bowling, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 7. Auflage, S. 625).

Eine Weiterentwicklung der TD-OCT ist die spectral-domain OCT (SD-OCT), auch fourier domain OCT (FD-OCT) oder high-definition OCT (HD-OCT) genannt. Mithilfe verschiedener Lichtquellen werden parallel zwei Aufnahmen der Netzhaut erstellt. Ein Laserstrahl richtet sich konstant auf den Fundus und tastet diesen ab, der andere Laserstrahl nutzt dies als Referenz und nimmt das eigentliche OCT Schnittbild auf. Pro Sekunde können je nach Gerät über 100.000 A-Scans erfolgen. Aus mehreren A-Scans lässt sich ein zweidimensionales Bild, der B-Scan, darstellen und aus versetzten B-Scans kann ein dreidimensionaler Schnitt berechnet werden. Durch die Eye-Tracking-Technologie ist es möglich, Augenbewegungen des Patienten auszugleichen und so störende Artefakte herauszufiltern (Ryan, 2013). Hierdurch wird eine höhere Auflösung als bei der TD-OCT erreicht (Abb. 7).

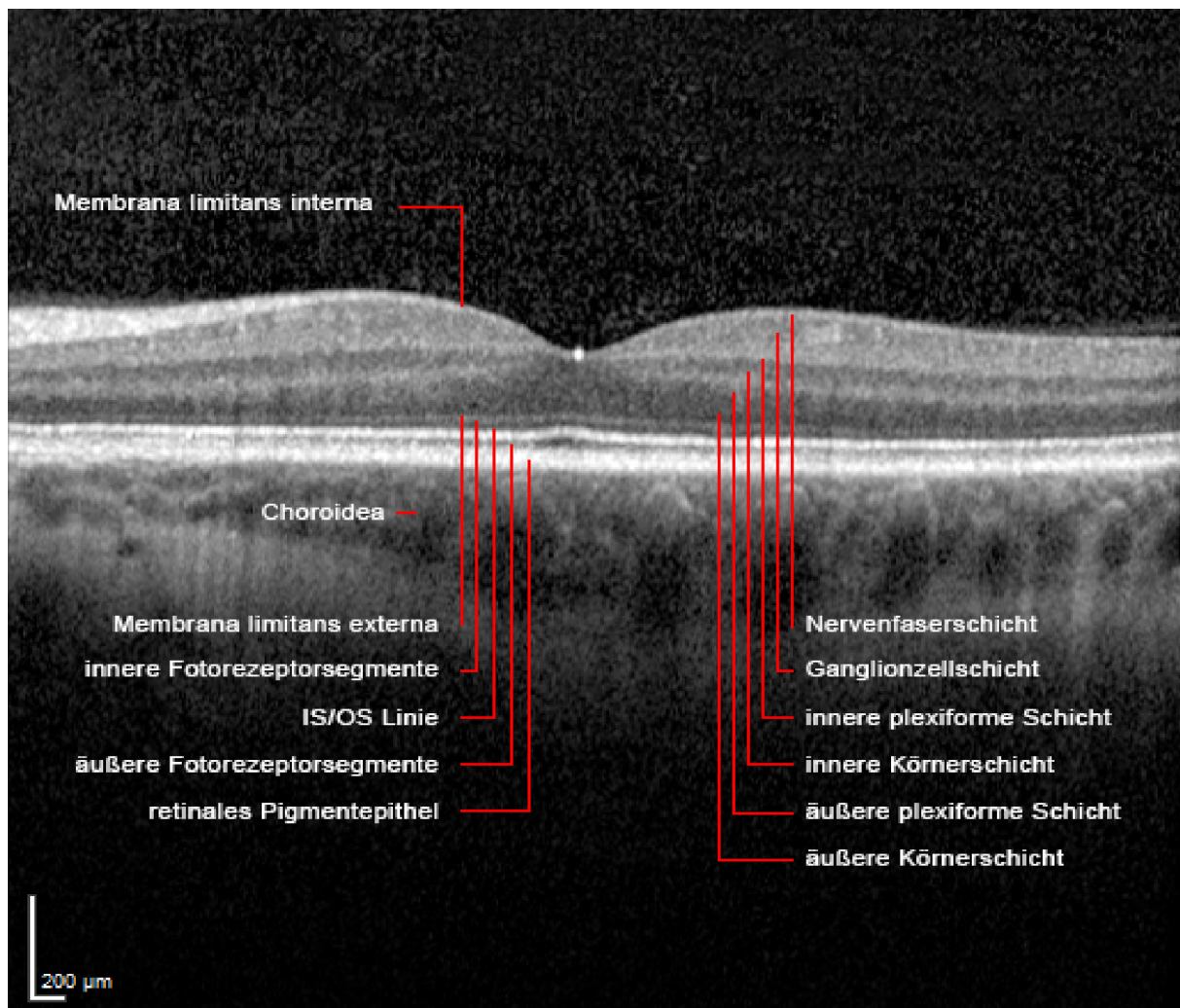


Abb. 7: SD-OCT Scan mit Kennzeichnung der Netzhautschichten. Aufgenommen mit Spektralis SD-OCT Heidelberg engineering (entnommen aus der Spektralis Software Datenbank des SD-OCT der Universitäts-Augenklinik Kiel).



Da unsere studienrelevanten Daten bis in das Jahr 2003 zurückreichen, verfügen wir zum einen über Messbilder mit dem Stratus OCT 3000 (Jahre 2003 – 2009) und zum anderen über Bilder mit dem SD-OCT (Jahre 2009 – 2015). Die OCT Messungen der Fovea erfolgten präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ. Die manuelle Ausmessung der Größe des MF wurde mit der Caliper-Funktion (Stratus OCT 3000) oder der Measure-Distance-Funktion (SD-OCT) im kleinsten Durchmesser („minimum diameter“) nach *Ullrich et al.* vermessen (Ullrich et al., 2002) (Abb. 8).

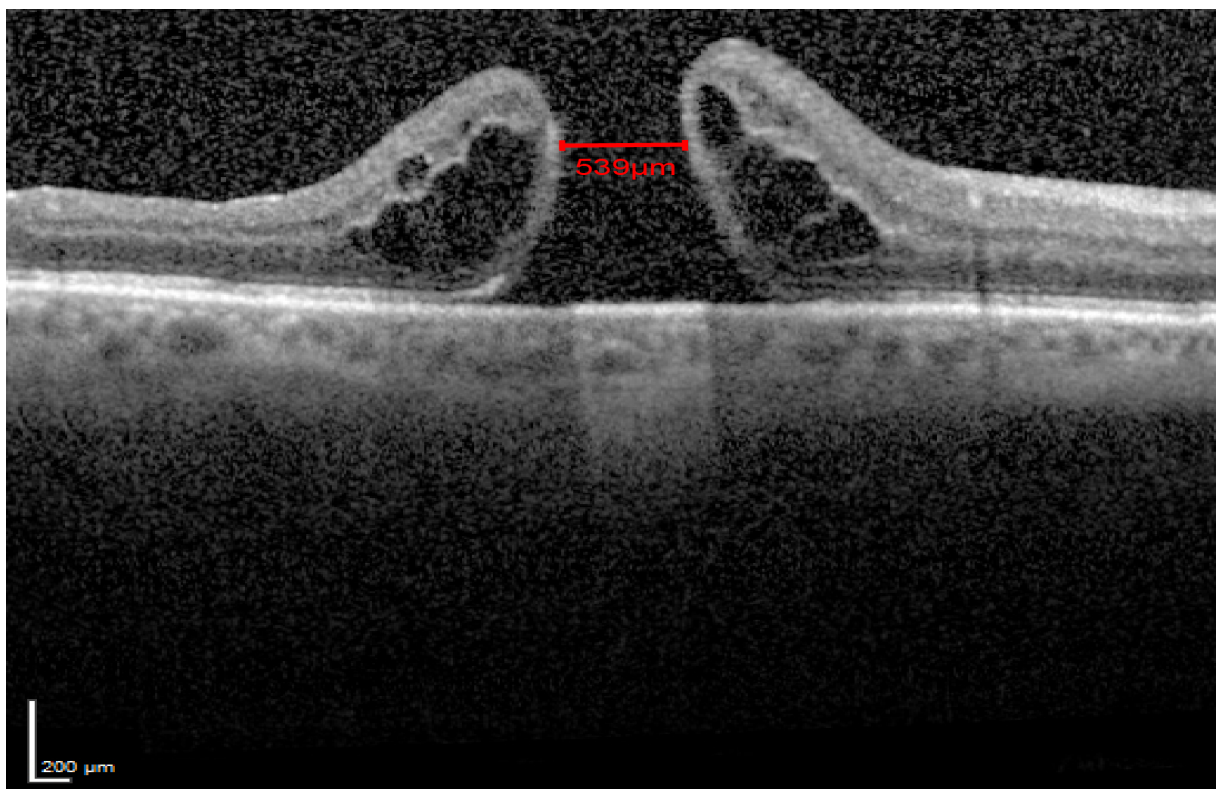


Abb. 8: MF mit SD-OCT aufgenommen. Mit der Measure-Distance-Funktion wurde die Größe (der Durchmesser) von 539 µm ausgemessen (entnommen aus der Spektralis Software Datenbank des SD-OCT der Universitäts-Augenklinik Kiel).

Für unsere Auswertung hinsichtlich der postoperativen Verschlussrate, beurteilten wir anhand der OCT Bilder die Konfiguration des MF. Der Rand des MF kann in zwei Formen, eleviert oder atroph, vorliegen. Bei der elevierten Form wölben sich die Ränder nach oben (Abb. 9), bei der atroph Form ziehen sie sich lediglich horizontal auseinander (Abb. 10).



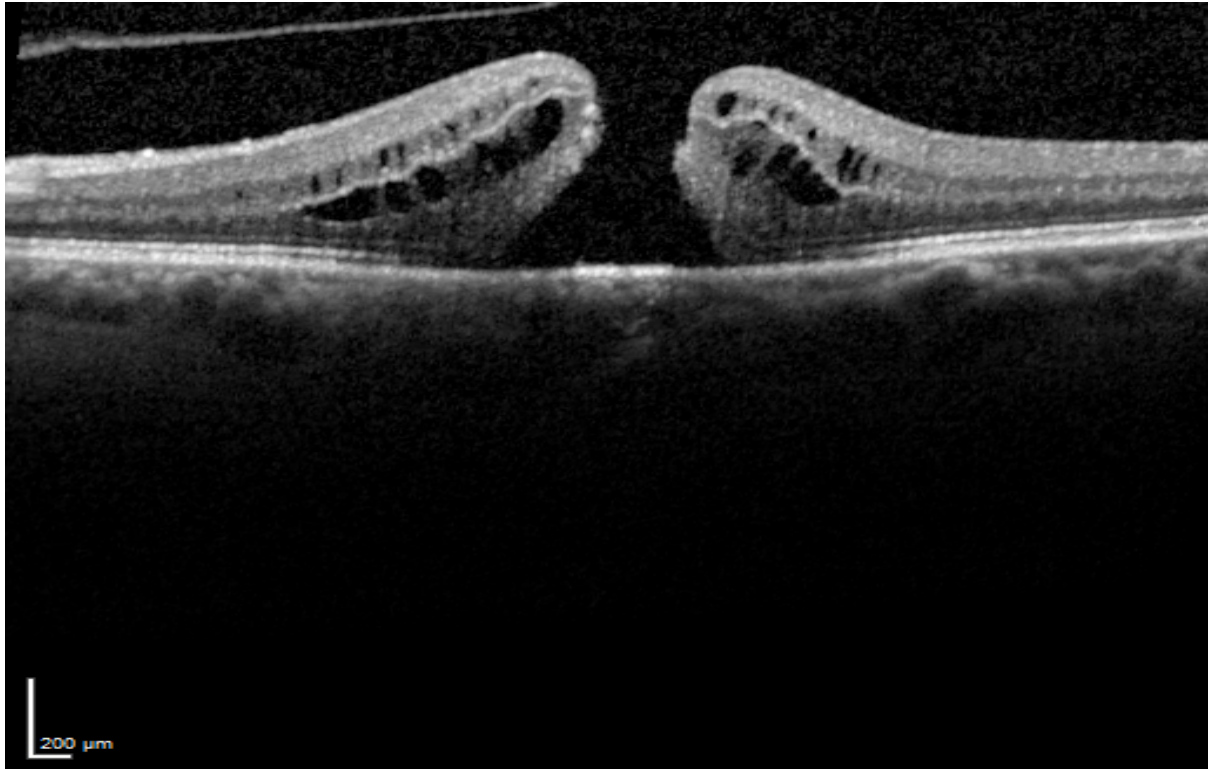


Abb. 9: Elevierte Ränder eines persistierenden MF (entnommen aus der Spektralis Software Datenbank des SD-OCT der Universitäts-Augenklinik Kiel).

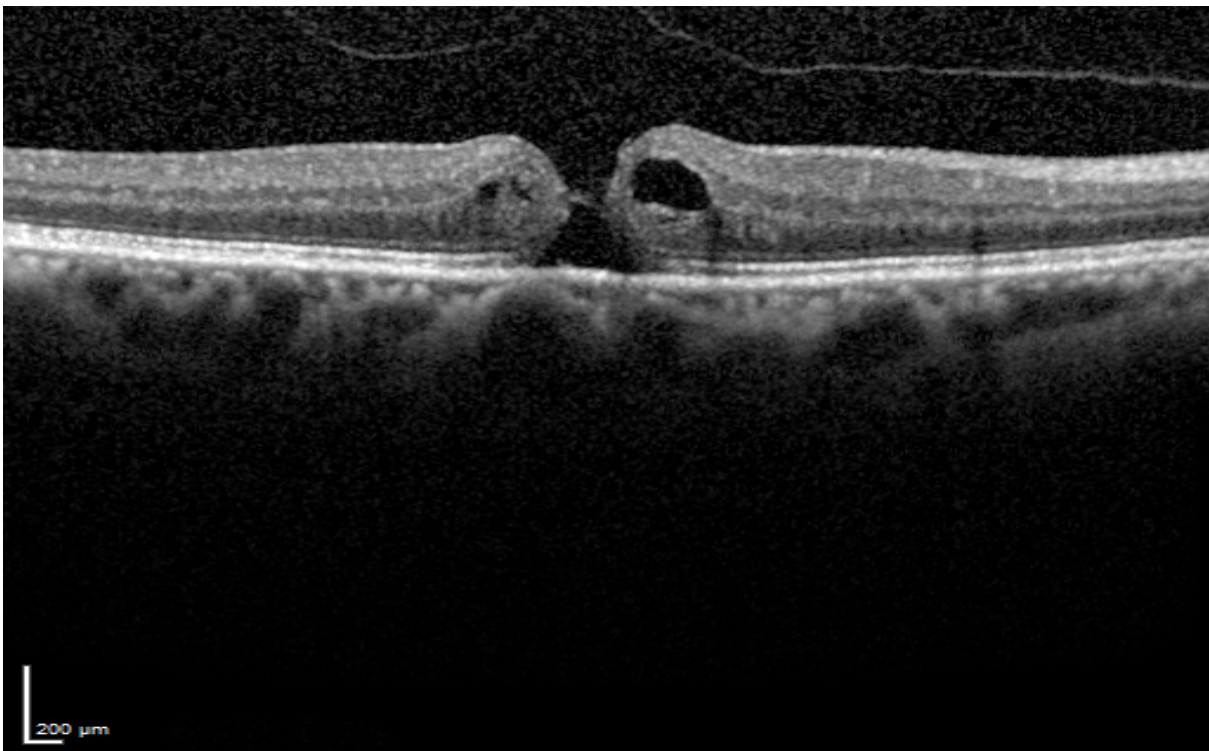


Abb. 10: Atrophe Ränder eines persistierenden MF (entnommen aus der Spektralis Software Datenbank des SD-OCT der Universitäts-Augenklinik Kiel).

Um Informationen über die postoperative foveoläre Morphologie zu erlangen, wurde bei verschlossenen Foramina die minimale Dicke der foveolären Netzhaut (zentrale Netzhautdicke) vermessen. Hierfür wurde im OCT die Distanz zwischen RPE-Unterseite und Oberfläche der inneren Netzhautschicht in der Foveola vermessen (Abb. 11). Außerdem wurde im OCT analysiert, ob ein Defekt der funktionell wichtigen IS/OS Linie im Bereich der Fovea vorliegt. Im Falle eines IS/OS Defektes wurde die Länge dieses Defektes quantifiziert (Abb. 11).

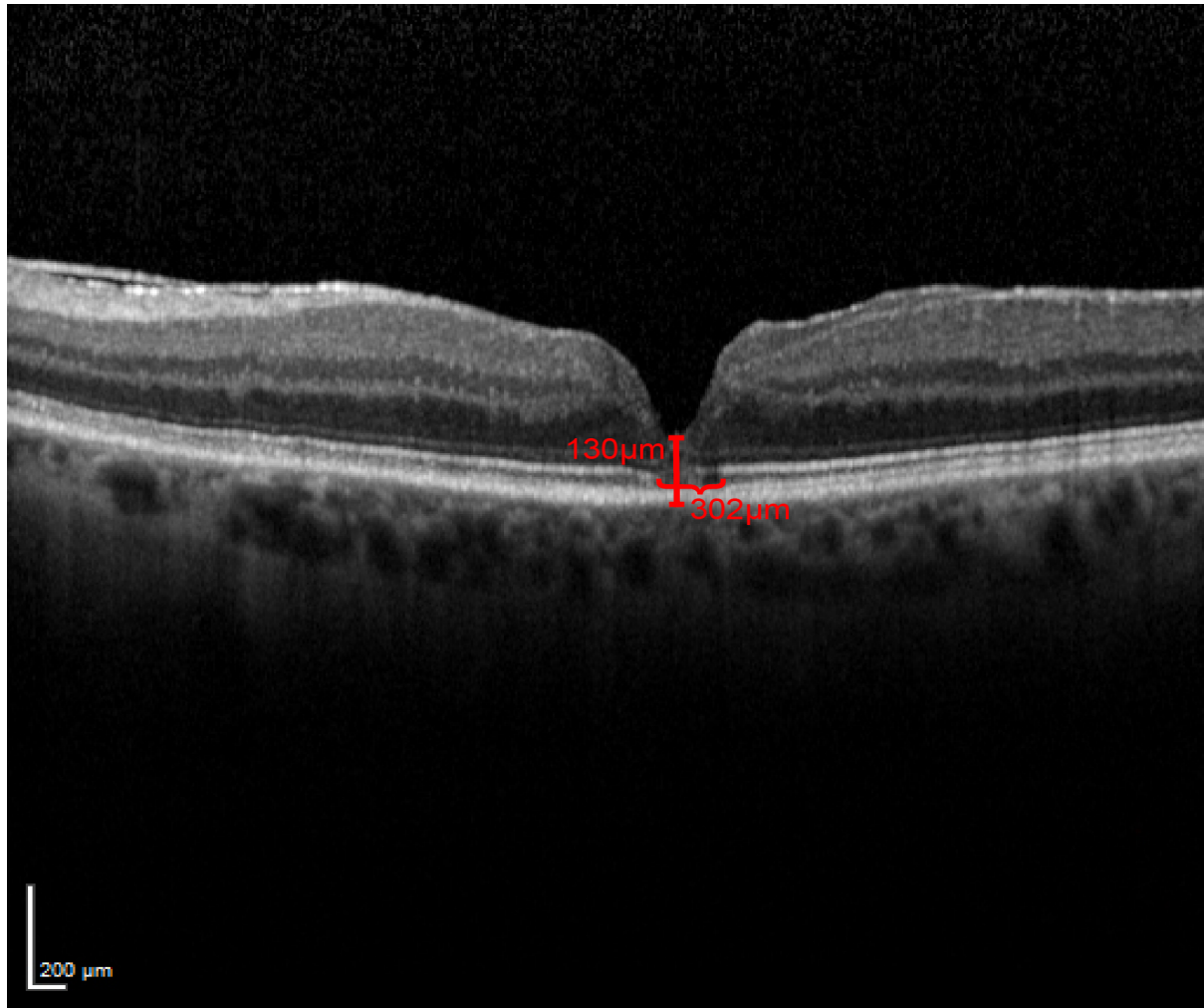


Abb. 11: Bei geschlossenem MF wurde mit der Measure-Distance-Funktion die zentrale Netzhautdicke mit 130 µm und ein IS/OS Defekt mit einer Länge von 302 µm ausgemessen (entnommen aus der Spektralis Software Datenbank des SD-OCT der Universitäts-Augenklinik Kiel).

### 2.3. Pars Plana Vitrektomie (PPV)

Das an der Universitäts-Augenklinik in Kiel durchgeführte Operationsverfahren zur Behandlung eines MF entspricht einer standardisierten 3-Port-Pars-Plana-Vitrektomie.

Die PPV erfolgt heute in der Regel trokargeführt. Hierbei werden transkonjunktival drei Trokare im Bereich der Pars Plana durch die Sklera in den Glaskörperraum eingestochen (Abb. 12). Die Pars Plana ist der Abschnitt zwischen dem äußeren Rand der Retina (Ora serrata) und dem Ziliarkörper. Hier besteht beim Einstich die geringste Gefahr der Schädigung der Retina oder des Ziliarkörpers. Durch die Trokare können die Infusion zur Tonisierung des Auges sowie ein Lichtleiter und weitere Instrumente (z.B. Vitrektom, Pinzette) eingeführt werden. Der Zugang für die Infusion liegt inferotemporal, die beiden anderen Zugänge liegen superotemporal und superonasal.

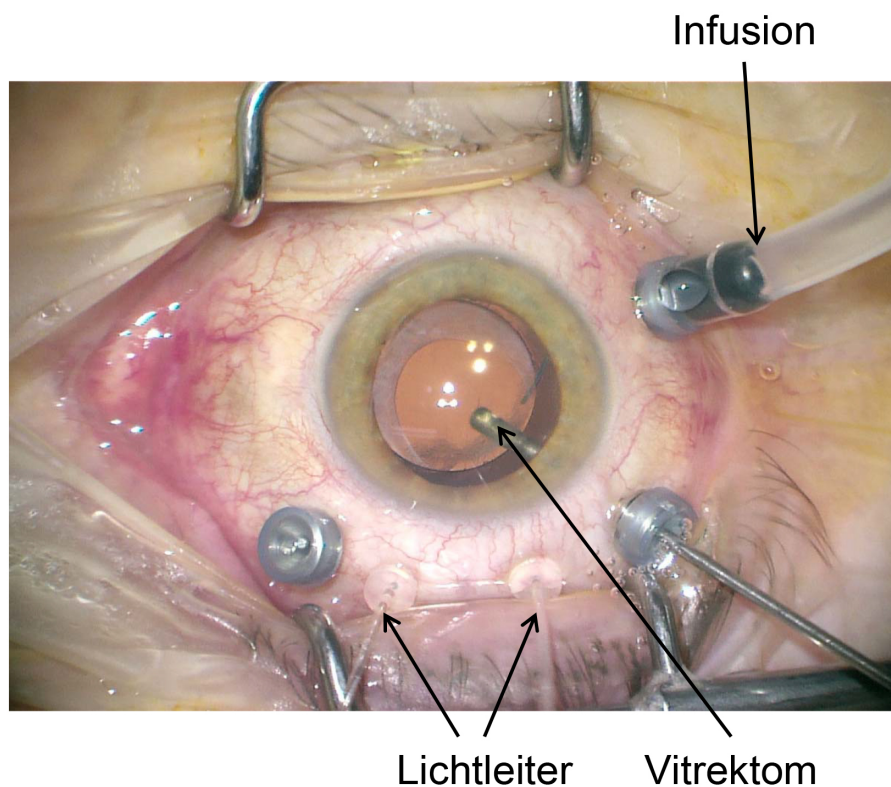


Abb. 12: Pars Plana Vitrektomie mit trokargeführten Zugängen und Instrumenten (Vitrektom, Lichtleiter, Infusion) (entnommen aus dem Archiv der Universitäts-Augenklinik Kiel).

Zunächst wird der Glaskörper mit einem Vitrektom, einem Schneide- und Sauggerät, in kleine Stücke geschnitten und direkt abgesaugt. Anschließend wird die innerste Netzhautschicht (Membrana limitans interna, ILM) mittels einer Farbstofflösung angefärbt, um diese extrem dünne Schicht besser zu visualisieren.

Bei unserem Patientenkollektiv wurde im Zuge der ersten Operation bei 19 Augen der Farbstoff ICG (ICG Pulsion 25 mg, Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Deutschland) verwendet, bei 33 Augen der Farbstoff Brilliant Blue (DORC, Niederlande) und bei 23 Augen wurde die ILM nicht angefärbt.

Die ILM wird mit einer feinen Pinzette (endfassende Pinzette nach Eckhardt, DORC, Niederlande) gefasst und im Bereich der Fovea und zentralen Makula entfernt. Nach der Entfernung des Glaskörpers wird die Spülflüssigkeit komplett gegen Luft ausgetauscht. Dann erfolgt der Austausch von Luft gegen ein 14 % C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> Luft-Gas-Gemisch. Dieses hat eine längere Tamponadedauer (ca. 4 Wochen) als Luft (ca. 1 Woche). Am Ende der Operation werden die Trokare entfernt. Die Sklerotomien sind in der Regel selbstabdichtend. Nach der Operation werden die Patienten angehalten für einige Tage mehrere Stunden am Tag eine sitzende Position einzunehmen und den Kopf nach vorne zu beugen. Hierdurch drückt das Gas durch die Auftriebskraft gegen die Lochränder und presst diese gleichsam zu. Bei Patienten mit noch vorhandener natürlicher Linse wurde in derselben Operation eine Standard Cataract-Operation (Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsen-Implantation) durchgeführt.

Vier bis sechs Wochen nach der Operation erfolgte eine Kontrolle des Befundes mittels OCT. Bei persistierenden MF wurde erneut eine Standard Pars Plana Vitrektomie durchgeführt. Um mögliche verbliebene Reste der ILM anzufärben und ggf. zu entfernen, wurde diese bei der zweiten Vitrektomie bei vier Augen mit ICG, bei 28 Augen mit Brilliant Blue angefärbt. Bei 43 Augen wurde auf die Hilfe eines Farbstoffes verzichtet. Nach der kompletten Luftfüllung erfolgte die Eingabe eines Adjuvanz (TK oder VB). Hierfür wurden zwei Tropfen des Adjuvanz auf die Fovea und das MF getropft. Anschließend erfolgte der Luft Gas Austausch. Anders als bei der primären Vitrektomie wurden die Patienten bei der zweiten Vitrektomie mit Eingabe von einer Adjuvanz (TK oder VB) dazu angehalten, in den ersten sechs Stunden eine

Rückenlage einzunehmen. Dies dient dazu, dass das Adjuvanz sich am hinteren Augenpol im Bereich des MF sammeln kann. Erst dann wurde die o.g. Positionierung (sitzend mit Kopf nach vorn gebeugt oder Bauchlage) eingenommen.

#### 2.4. Herstellung von autologem Thrombozytenkonzentrat

Bei 61 Augen von 58 Patienten wurde bei der zweiten Vitrektomie TK als biologisches Adjuvanz verwendet. Die Entnahme von 250 ml Vollblut am Patienten (sog. Vollblutspende) erfolgt einen Tag vor der Operation. Das Blut wird in einem 300 ml sterilen Beutel (Biopack-Compoflex, NPBI/Biotrans, Dreieich, Deutschland), der zudem 42 ml CPDA-1 enthält, an das Institut für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel, zur Weiterverarbeitung und Herstellung von TK geschickt. Der Vorgang erfolgt nach den deutschen Vorschriften für Blutbankspende. Nach zweistündiger Lagerung bei Raumtemperatur wird mit einem Aliquot des Vollblutes eine Bestimmung des Blutbildes durchgeführt. Außerdem wird ein erster Zentrifugationsschritt bei 800 U/min (circa 200 x g) 20 Minuten lang zentrifugiert (Gerät: Hettich D RS63, Tuttlingen, Deutschland). Hierbei erhält man ein plättchenreiches Plasma (PRP). Das PRP wird dann in einen 600 ml Transferbeutel (PL 22009, Fenwal/Baxter S.A., La Chatre, Frankreich) überführt. Ein Teil des PRP wird zur Analyse der Thrombozytenkonzentration verwendet. Mit Hilfe eines automatischen Analysators (Technicon H 1, Bayer-Diagnostic, München, Deutschland) wird das Gesamtvolumen der Thrombozyten im Beutel bestimmt. Auf dieser Basis wird das Endvolumen des Plasmas berechnet und somit eine minimale Endkonzentration von  $10 \times 10^9$  Plättchen/ml im Endprodukt erzielt. Das PRP wird bei  $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , unter ständigem rühren, über Nacht in einem Fachbett-Rührwerk (Melco Technik, Glendale, CA, USA) gespeichert. Unmittelbar vor der Operation wird das PRP bei 1500 U/min für 15 Minuten zentrifugiert (Hettich D). Der Plasmaüberstand wird großzügig in einen Transferbeutel überführt und zugeschweißt.

Die Bauchklemme wird so angelegt, dass ca. 5 ml TK abgetrennt werden. Die Thrombozyten werden resuspendiert und auf einem Thrombozytenrüttler gelagert. Die Lieferung des TK erfolgt bis 10:00 Uhr des OP Tages. Das Produkt ist bis 00:00 Uhr des darauffolgenden Tages haltbar. Im Operationssaal wird ca. 0,5 ml des TK in eine 1 ml Spritze steril überführt und während der Vitrektomie über eine 23G Spülkanüle (DORC, Niederlande) in das Auge eingebracht. Dabei werden ca. zwei Tropfen des TK über das MF getropft.

## 2.5. Gewinnung von Vollblut

Bei 14 Augen von 14 Patienten wurde autologes Vollblut (VB) verwendet, da eine TK Gewinnung aus organisatorischen oder gesundheitlichen Gründen des Patienten nicht durchgeführt werden konnte. Während der Vitrektomie entnahm der Anästhesist mit einer Spritze unter sterilen Bedingungen etwa 5 ml venöses Blut des Patienten. Hiervon werden ca. 0,5 ml in eine 1 ml Spritze steril überführt und während der Vitrektomie über eine 23G Spülkanüle (DORC, Niederlande) in das Auge eingebracht. Dabei werden ca. zwei Tropfen des VB über das MF getropft.

## 2.6. Visus – logMAR

Visus ist der Begriff für die Sehschärfe, die im Zuge einer ophthalmologischen Untersuchung ermittelt wird. Die Sehschärfe wird definiert durch den kleinsten noch wahrnehmbaren Abstand zweier punktförmiger Objekte. Die Einheit ist hier die Winkelminute. Bei der ophthalmologischen Untersuchung werden Schrifttafeln oder Landolt-Ringe genutzt, die in fünf Metern Entfernung präsentiert werden. Der normale Dezimal-Visus entspricht einem Wert von mindestens 1,0. Für die statistische Analyse wurde die Dezimal-Sehschärfe in logMAR (**l**ogarithm of the **M**inimum **A**ngle of **R**esolution) mithilfe der untenstehenden Tabelle umgerechnet (Tabelle 1). Dies erlaubt statistische Analysen wie z.B. Mittelwertbildungen.

Visus Dezimal	logMAR
1,00	0,00
0,80	0,10
0,63	0,20
0,50	0,30
0,40	0,40
0,30	0,50
0,25	0,60
0,20	0,70
0,16	0,80
0,13	0,90
0,10	1,00
0,08	1,10
0,06	1,20
0,05	1,30

Tabelle 1: Umrechnungstabelle Dezimal-Sehschäfe in logMAR

## 2.7. Statistische Auswertung

Als Erfolg wurde ein anatomischer Verschluss des persistierenden MF gewertet. Wir untersuchten auch, ob die Konfiguration des Loches und die Lochgröße einen Einfluss auf die anatomische Verschlussrate hat. Bei verschlossenen Foramina betrachteten wir die Dicke der regenerierten Netzhaut und die Integrität der IS/OS Linie. Wir untersuchten ob die Dicke der Netzhaut und ein evtl. vorhandener Defekt der IS/OS Linie mit dem postoperativen Visus in Zusammenhang steht.

Die Datenerhebung und Eingabe der studienrelevanten Parameter erfolgte mit Microsoft Excel. Die statistische Analyse führten wir gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Universitätsklinik Schleswig-Holstein in Kiel durch. Die Datensätze wurden mit SPSS Software für Windows (SPSS statistics V22, IBM Corp., Armonk, NY, USA) analysiert. Bei den meisten Datensätzen war die

Annahme der Normalverteilung, basierend auf dem Kolmogorov-Smirnov Test, nicht gegeben. Deshalb wurden nicht parametrische Methoden für die Analyse herangezogen. Die Vergleichbarkeit der klinischen Basisdaten zwischen der TK-Gruppe und der VB-Gruppe wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (U-Test) und dem exakten Fischer-Test getestet. Unterschiede der anatomischen und funktionellen Parameter wurden ebenfalls mit dem U-Test getestet. Eine Korrelation zwischen den Parametern der zwei Studiengruppen wurde mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten bewertet. Die statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.



### 3. Ergebnisse

Die grundlegenden Patientendaten sind in Tabelle 2 dargestellt. In der TK-Gruppe waren 45 weibliche und 13 männliche Patienten, in der VB-Gruppe 11 weibliche und 3 männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei 69 Jahren (Spanne: 56 – 82) in der TK-Gruppe und 75 Jahren (Spanne: 68 – 89) in der VB-Gruppe ( $p = 0,038$ ). Der Abstand zwischen der ersten und der zweiten Operation betrug im Schnitt 3 Monate (Spanne: 1 – 45). Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 58 Monate (Spanne: 3 – 147). Postoperativ trat bei einem Patienten eine rhegmatogene Netzhautablösung als Komplikation auf. Dieser Patient wurde erfolgreich mit PPV, Laserretinopexie und  $C_2F_6$ -Gas-Endotamponade behandelt.

	<b>TK</b>	<b>VB</b>
<b>Alter (Median, Spanne) in Jahren</b>	69 (56 – 82)	75 (68 – 89)*
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
männlich	13/58 (22%)	3/14 (11%)
weiblich	45/58 (78%)	11/14 (79%)
<b>Medianwert Durchmesser MF vor erster Vitrektomie (µm, Spanne)</b>	405 (172 – 1110)	467 (310 – 661)
<b>Medianwert Durchmesser MF vor zweiter Vitrektomie (µm, Spanne)</b>	426 (174 – 900)	570 (316 – 823)*
<b>MF Konfiguration vor erster Vitrektomie, n=67</b>		
eleviert	33/55 (60%)	9/12 (75%)
atroph	22/55 (40%)	3/12 (25%)
<b>MF Konfiguration vor zweiter Vitrektomie, n=70</b>		
eleviert	50/57 (88%)	11/13 (85%)
atroph	7/57 (12%)	2/13 (15%)
<b>Final verschlossene MF, n (%)</b>	52/61 (85,2%)	1/14 (7,1%)*
<b>Visus (Median, Spanne) in logMAR</b>		
vor erster Vitrektomie	0,8 (0,3-1,3)	1,0 (0,5-1,2)
vor zweiter Vitrektomie	1,0 (0,4-1,5)	1,0 (0,7-1,3)
letztes Follow-up	0,5 (0,0-1,5)	1,0 (0,4-1,4)*
Final verschlossene MF	0,4 (n=52)	0,4 (n=1)

Tabelle 2: Demographische Patientendaten und morphologische sowie funktionelle Befunde prä- und postoperativ in der TK-Gruppe und der VB-Gruppe (\* =  $p < 0,05$ ).

### 3.1. Anatomische Verschlussrate

Bei 61 Augen, die mit TK therapiert wurden, waren 52 MF verschlossen. Bei der Behandlung mit VB gelang der Verschluss nur bei einem von 14 MF (Tabelle 2, Abb. 13). Somit lag die anatomische Verschlussrate bei erneut operierten Patienten mit Vitrektomie und autologem TK bei 85,2 % (52/61). Bei der Gabe von VB lag die Verschlussrate bei 7,1 % (1/14) ( $p < 0,05$ ). Ein erfolgreicher Verschluss eines persistierenden MF durch die operative TK Eingabe wird in Abbildung 14 A – C exemplarisch dargestellt.

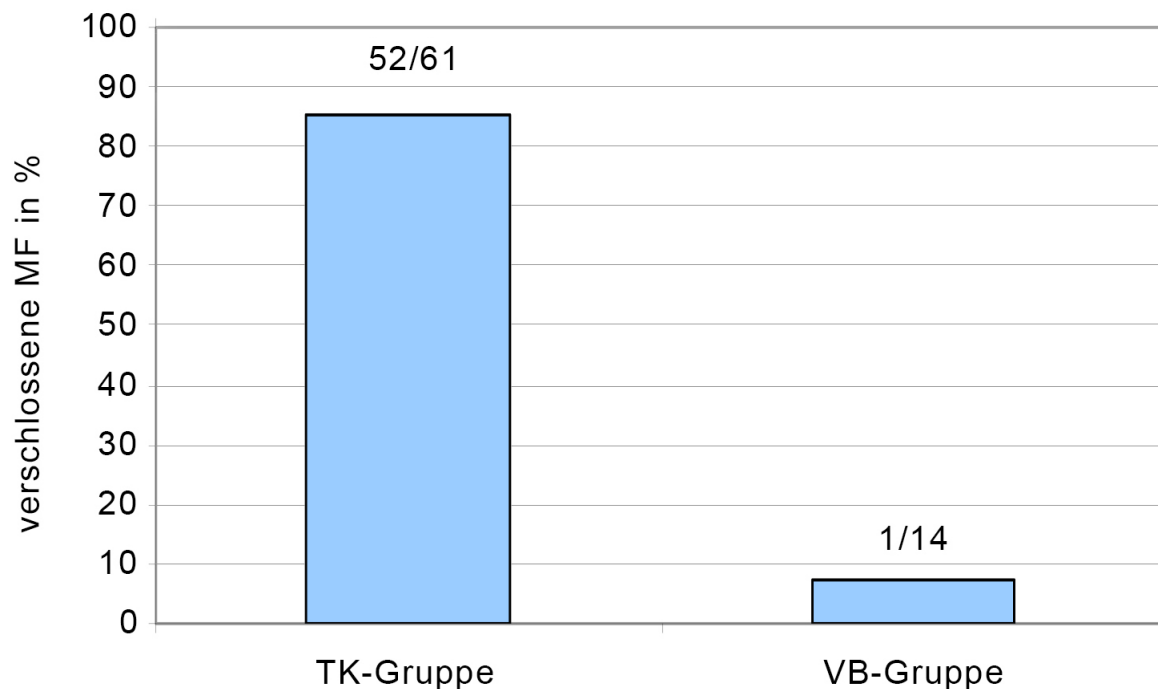
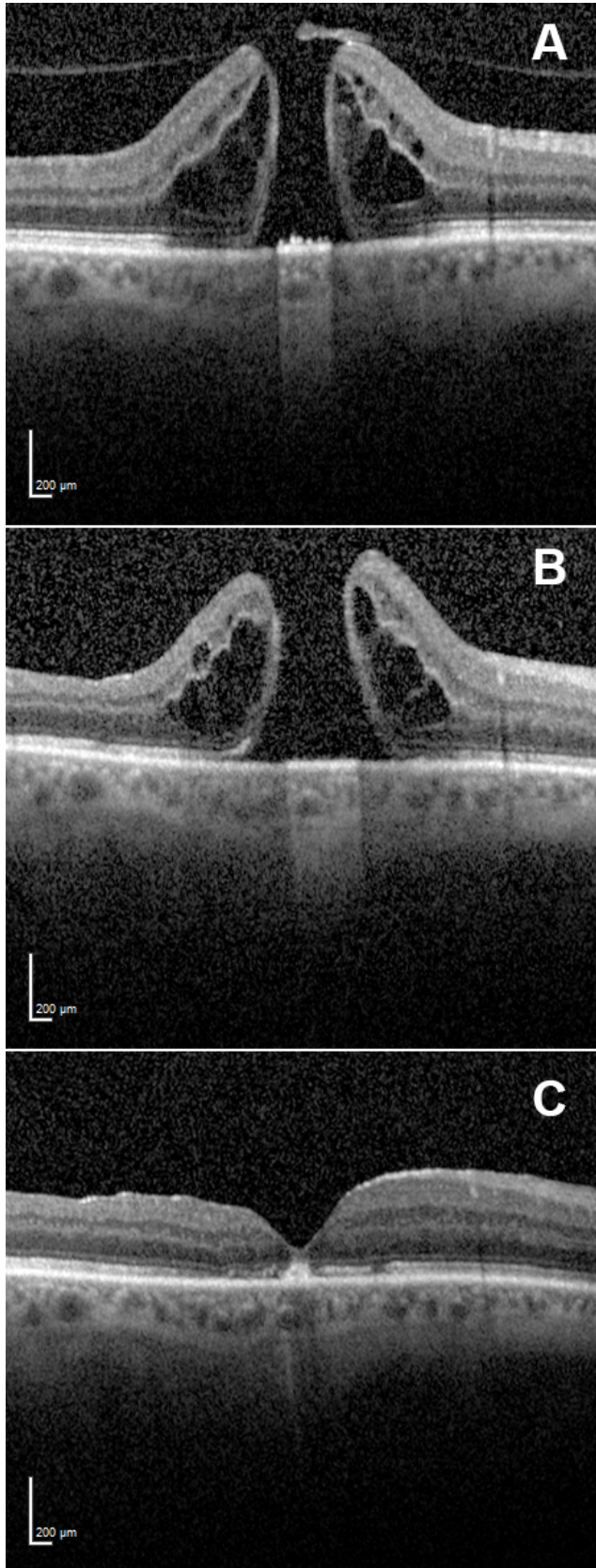


Abb. 13: Anatomische Verschlussrate von MF in Prozent sortiert nach Thrombozytenkonzentrat (TK) und Vollblut (VB).



A: OCT Aufnahme vor der 1. OP (PPV, ILM-Peeling, Gas) ohne Adjuvanz. Der Durchmesser des MF beträgt 411 µm und der Visus (logMAR) ist 0,80.

B: OCT Aufnahme vor der 2. OP (PPV, ILM-Peeling, Gas) mit TK als Adjuvanz. Der Durchmesser des MF beträgt 539 µm und der Visus (logMAR) ist 1,00.

C: OCT Aufnahme nach der operativen TK Eingabe. Das MF ist verschlossen und der Visus (logMAR) hat sich verbessert auf 0,30.

Abb. 14 A-C: Makula OCT Aufnahmen eines 71-jährigen Patienten mit prä- und postoperativem Verlauf.

### 3.2. Einfluss morphologischer Parameter auf die Verschlussraten

#### 3.2.1. Lochkonfiguration

Im OCT zeigten sich unter dem Kriterium Konfiguration der Foramina zwei Formen. Zum einen die atrophe und zum anderen die elevierte Form. Vor der ersten Operation konnte die Morphologie des MF bei 67 Augen ausgewertet werden, wovon 55 Augen mit TK und 12 mit VB behandelt wurden. 60 % (33/55) der Augen (TK-Gruppe) und 75 % (9/12) der Augen (VB-Gruppe) zeigten einen elevierten Rand des MF. 40 % (22/55) der Augen (TK-Gruppe) und 25 % (3/12) der Augen (VB-Gruppe) zeigten einen atrophischen Rand des MF. Vor der zweiten Operation konnte die Morphologie des MF bei 70 Augen ausgewertet werden. Die TK-Gruppe beinhaltet 57 Augen, die VB-Gruppe 13 Augen. Bei 88 % (50/57) der Augen in der TK-Gruppe war eine elevierte, bei 12 % (7/57) eine atrophe Konfiguration festzustellen. In der VB-Gruppe wiesen 85 % (11/13) der Augen einen elevierten Rand und 15 % (2/13) einen atrophischen Rand des MF auf (Tabelle 2, s. Anhang Kreuztabelle 1 und 2).

Wir untersuchten den Einfluss der Konfiguration vor erster und zweiter Operation auf den Verschluss der MF. Bei den verschlossenen und auswertbaren MF waren vor erster Operation bei 19 Augen die Ränder der MF atroph und bei 30 Augen die Ränder der MF eleviert. Offen blieben 6 MF mit atrophischen Rändern und 12 MF mit elevierten Rändern ( $p = 0,780$ , exakter Test nach Fisher). Die Konfiguration vor der zweiten Operation wurde bei den verschlossenen Foramina wie folgt ausgewertet: 8 Augen wiesen atrophe Ränder der MF und 43 Augen elevierte Ränder der MF auf. Von den offen gebliebenen MF war zu diesem Zeitpunkt ein Auge mit atrophischen Rändern und 18 Augen mit elevierten Rändern ( $p = 0,427$ , exakter Test nach Fisher) vorhanden. Die Foramenkonfiguration ist weder vor der ersten Operation ( $p = 1,0$ , exakter Test nach Fisher) noch vor der zweiten Operation ( $p = 0,157$ , exakter Test nach Fisher) mit dem anatomischen Verschluss des Foramens assoziiert (s. Anhang Kreuztabelle 3 und 4).

### 3.2.2. Lochgröße

#### Thrombozyten-Gruppe:

Der mediane Wert der Lochgröße lag bei den Patienten präoperativ der ersten Operation bei 405  $\mu\text{m}$  (Spanne: 172  $\mu\text{m}$  – 1110  $\mu\text{m}$ ). Präoperativ der zweiten Operation lag die Lochgröße im Median bei 426  $\mu\text{m}$  (Spanne: 174  $\mu\text{m}$  – 900  $\mu\text{m}$ ) (Tabelle 2).

#### Vollblut-Gruppe:

Die Lochgröße betrug bei diesen Patienten vor der ersten Operation im Median 467  $\mu\text{m}$  (Spanne: 310  $\mu\text{m}$  – 661  $\mu\text{m}$ ), vor der zweiten Operation lag der Medianwert bei 570  $\mu\text{m}$  (Spanne: 316  $\mu\text{m}$  – 823  $\mu\text{m}$ ) (Tabelle 2).

Insgesamt veränderte sich der horizontale Durchmesser von präoperativ erster zu präoperativ zweiter Operation nicht signifikant ( $p = 0,29$ , Wilcoxon-Test). Vergleicht man die Gruppe der final verschlossenen mit der Gruppe der offen gebliebenen MF zeigt sich, dass der horizontale Durchmesser beider Gruppen präoperativ der ersten Operation sich ebenfalls nicht signifikant unterschieden hatte ( $p = 0,891$ , Mann-Whitney-Test). Im Gegensatz dazu ist die Größe des Durchmessers präoperativ der zweiten Operation bei den final offen gebliebenen MF signifikant größer, als bei den final erfolgreich verschlossenen MF ( $p = 0,011$ , Mann-Whitney-Test) (Abb. 15). Bei den final nicht verschlossenen MF war also der Durchmesser nach der ersten Operation signifikant größer geworden.

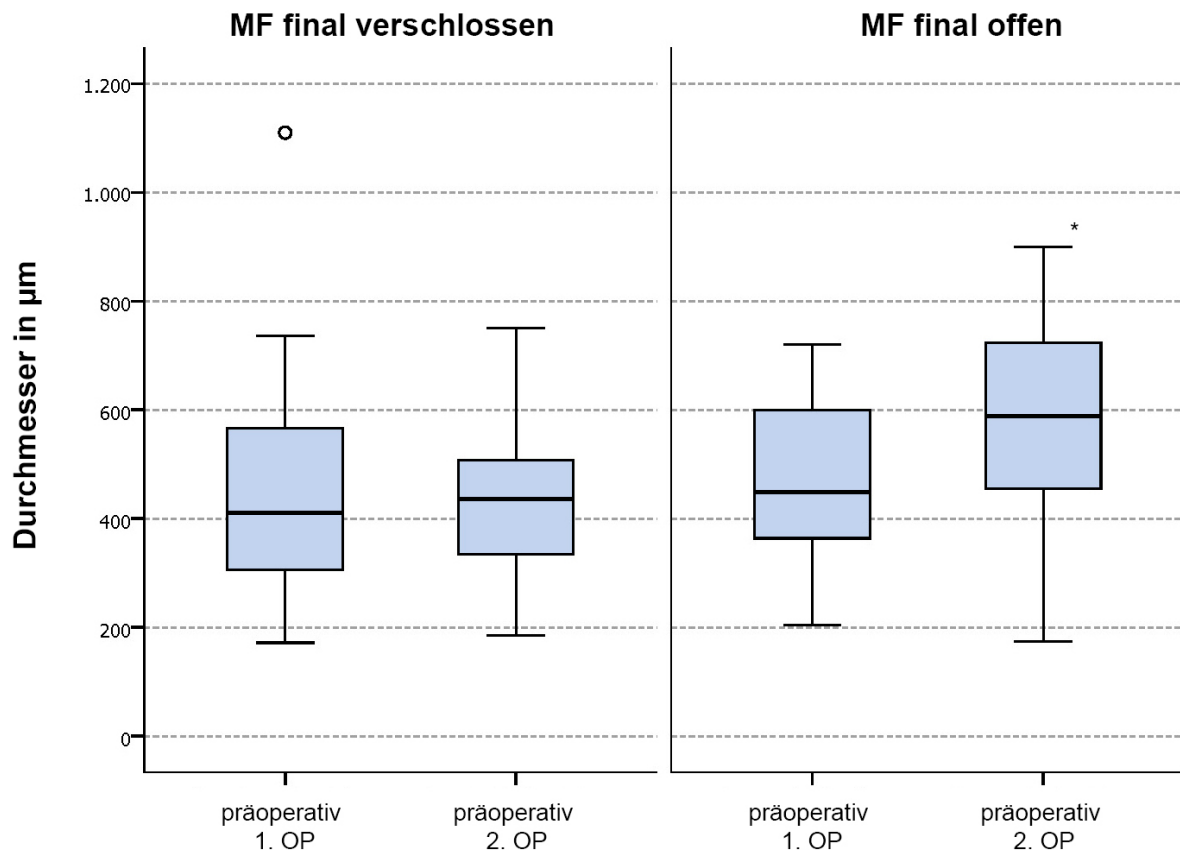


Abb. 15: Lochgröße vor erster und zweiter Operation, bei den final verschlossen und final offen gebliebenen MF. Der Foramendurchmesser bei den MF, die final offen blieben sind, war vor der zweiten Operation signifikant größer (\* $p < 0,05$ ).

### 3.3. Funktionelle Ergebnisse

Bei der TK-Gruppe lag der mediane präoperative Visus (logMAR) vor der ersten OP bei 0,8 (Spanne: 0,3 – 1,3). Vor der zweiten OP lag der Visus im Median bei 1,0 (Spanne: 0,4 – 1,5). Bei der zuletzt erfolgten Untersuchung (letztes Follow-up) betrug der Visus im Median 0,5 (Spanne: 0,0 – 1,5). Bei Augen mit verschlossenen MF ( $n = 52$ ) lag der mediane Visus bei 0,4 am Ende des Follow-up.

Bei der VB-Gruppe lag der Visus präoperativ der ersten OP, als auch präoperativ der zweiten OP im Median bei 1,0 (Spanne: 1. OP: 0,5 – 1,2; 2. OP: 0,7 – 1,3). Beim letzten Follow-up lag der Visus im Median unverändert bei 1,0 (Spanne: 0,4 – 1,4) (Abb. 16). Bei dem Auge mit verschlossenen MF lag der Visus bei 0,4 am Ende des Follow-up.

Im Gruppenvergleich zwischen TK und VB bestand nach dem Mann-Whitney-Test keine signifikante Korrelation zwischen dem Visus vor erster Operation ( $p = 0,079$ ) und dem Visus vor zweiter Operation ( $p = 0,863$ ). Eine signifikante Veränderung gab es vom Visus präoperativ der zweiten OP zum Visus der letzten Nachuntersuchung ( $p = 0,000$ ).

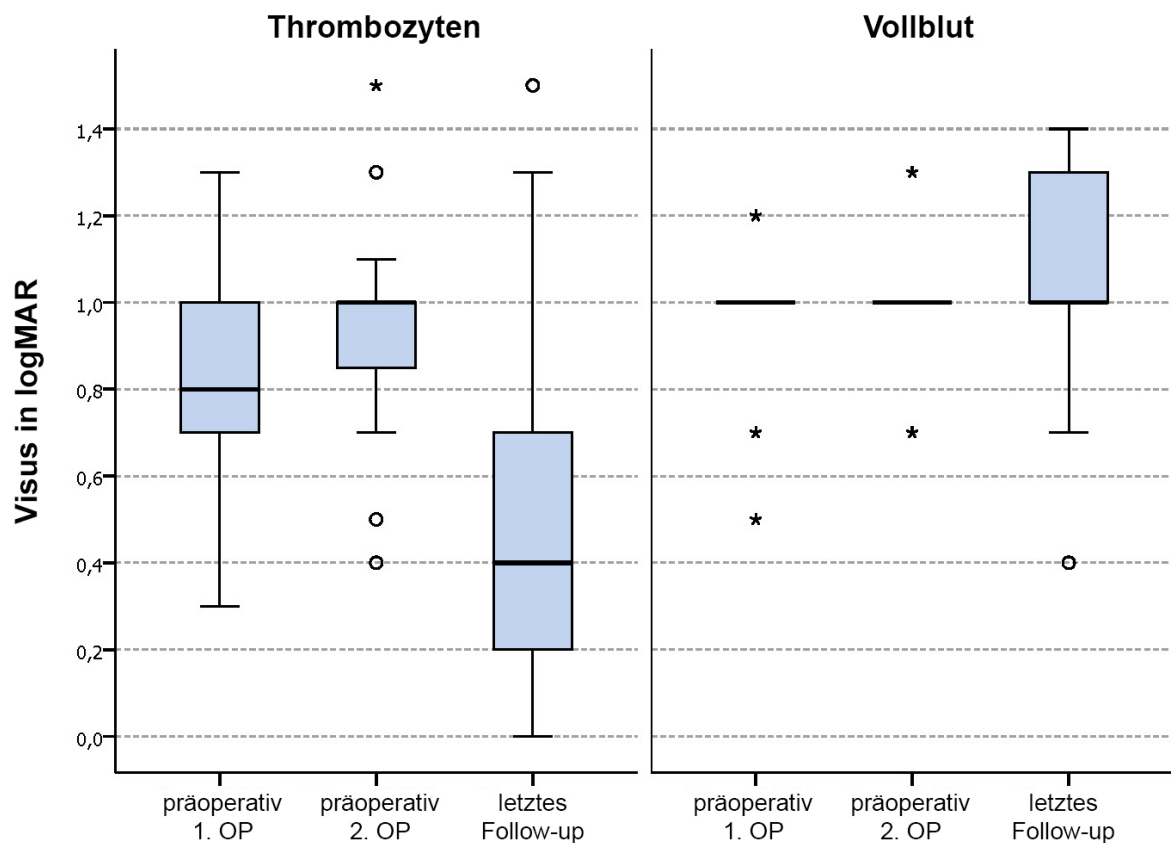


Abb. 16: Visus vor erster und zweiter Operation und beim letzten Follow-up in der TK- und VB-Gruppe. Der Visus beim letzten Follow-up war in der TK-Gruppe signifikant besser als der Visus in der VB-Gruppe ( $p = 0,000$ ).

### 3.4. Morphologische und funktionelle Korrelation

#### 3.4.1. IS/OS Linie

Insgesamt konnten wir aufgrund der OCT-Bilder der letzten Untersuchung bei 42 Augen (79,2 %), die sowohl verschlossen und auswertbar waren, eine IS/OS Linie ausmachen. Bei 10 von 42 Augen (24 %) konnten wir eine kontinuierliche Linie nachvollziehen, bei 32 von 42 Augen (76 %) stellten wir einen Defekt dieser Linie fest (Abb. 17). Dieser Defekt wurde mit der „Measure-Distance“-Funktion der OCT Software manuell ausgemessen und betrug im Median 493,5  $\mu\text{m}$  (Spanne: 46  $\mu\text{m}$  – 1638  $\mu\text{m}$ ).

Der Visus betrug bei den Augen ohne Kontinuitätsunterbrechung der IS/OS Linie im Median 0,2 (Spanne: 0,0 – 0,4). Augen mit Defekt hatten im Median einen Visus von 0,4 (Spanne: 0,1 – 1,1) (Abb. 17). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,000$ , Mann-Whitney-Test).

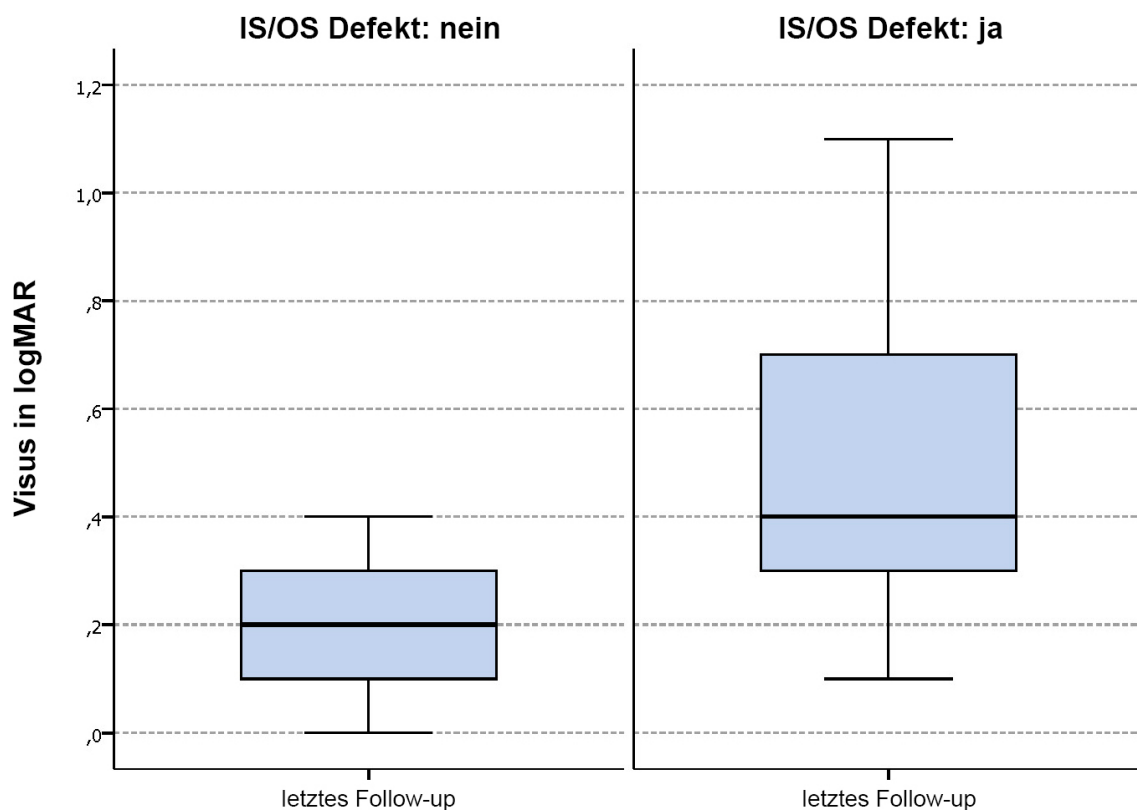


Abb. 17: Visus bei letzter Untersuchung sortiert nach vorhandenem Defekt der IS/OS-Linie im OCT. Patienten mit einem Defekt der IS/OS Linie hatten einen signifikant schlechteren Visus als Patienten mit einer intakten IS/OS Linie.



Weiterhin zeigte sich eine mäßige Korrelation zwischen der Länge des Defektes der IS/OS Linie und dem Visus (Spearman-Rho 0,533,  $p = 0,007$ ) (Abb. 18). Das bedeutet je größer der IS/OS Defekt war, desto schlechter war der Visus.

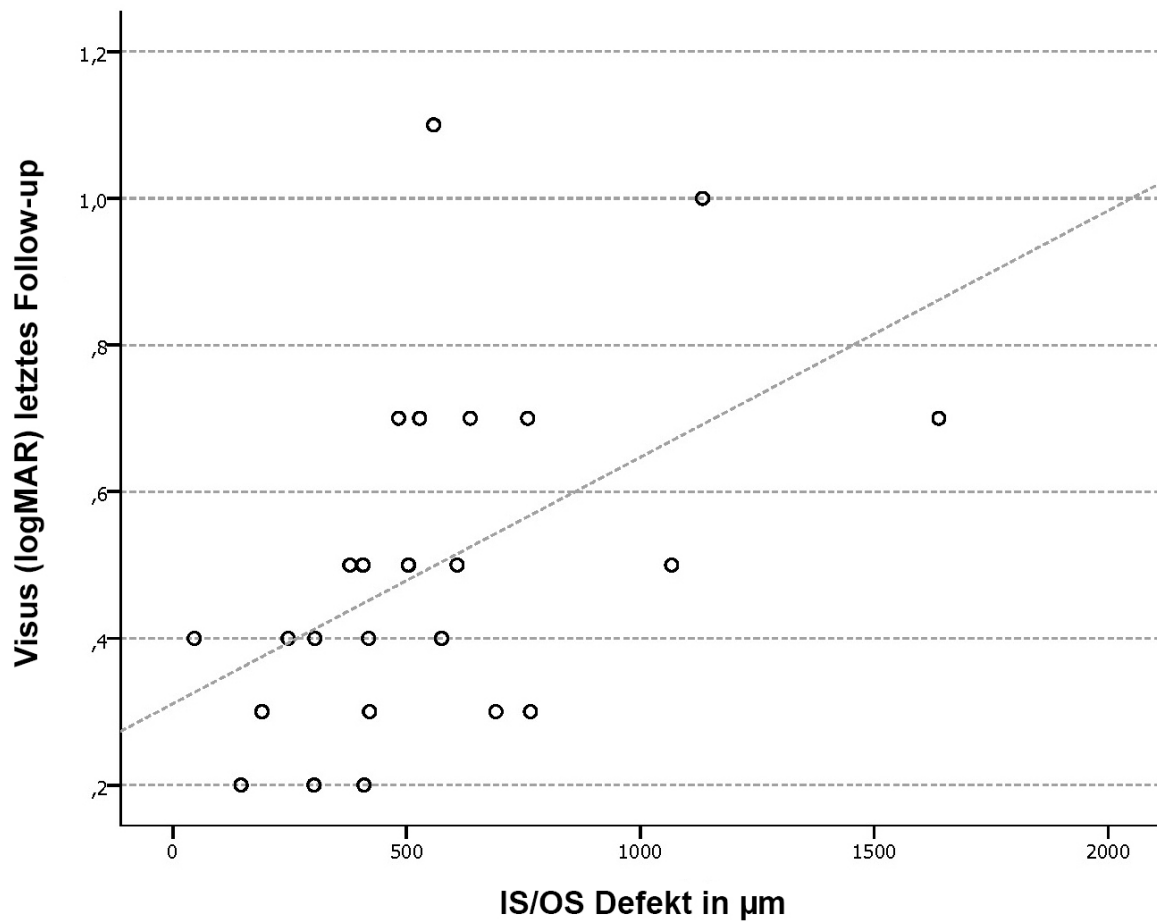


Abb. 18: Korrelation zwischen der Länge des IS/OS Defektes und dem Visus (Spearman-Rho = 0,533).

### 3.4.2. Zentrale Netzhautdicke

Bei verschlossenen MF untersuchten wir, in wie weit sich die Netzhaut in ihrer Dicke wieder regeneriert und in wie fern diese Dicke den Visus beeinflusst. Auswertbar waren hier 48 Augen. Im Median betrug die zentrale Netzhautdicke 171,5  $\mu\text{m}$  (Spanne: 53  $\mu\text{m}$  – 344  $\mu\text{m}$ ). Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient lag bei -0,445 und zeigte damit eine mäßige Korrelation mit dem Visus. Das heißt, je dünner die zentrale Netzhaut, desto schlechter der erreichte Visus (Abb. 19).

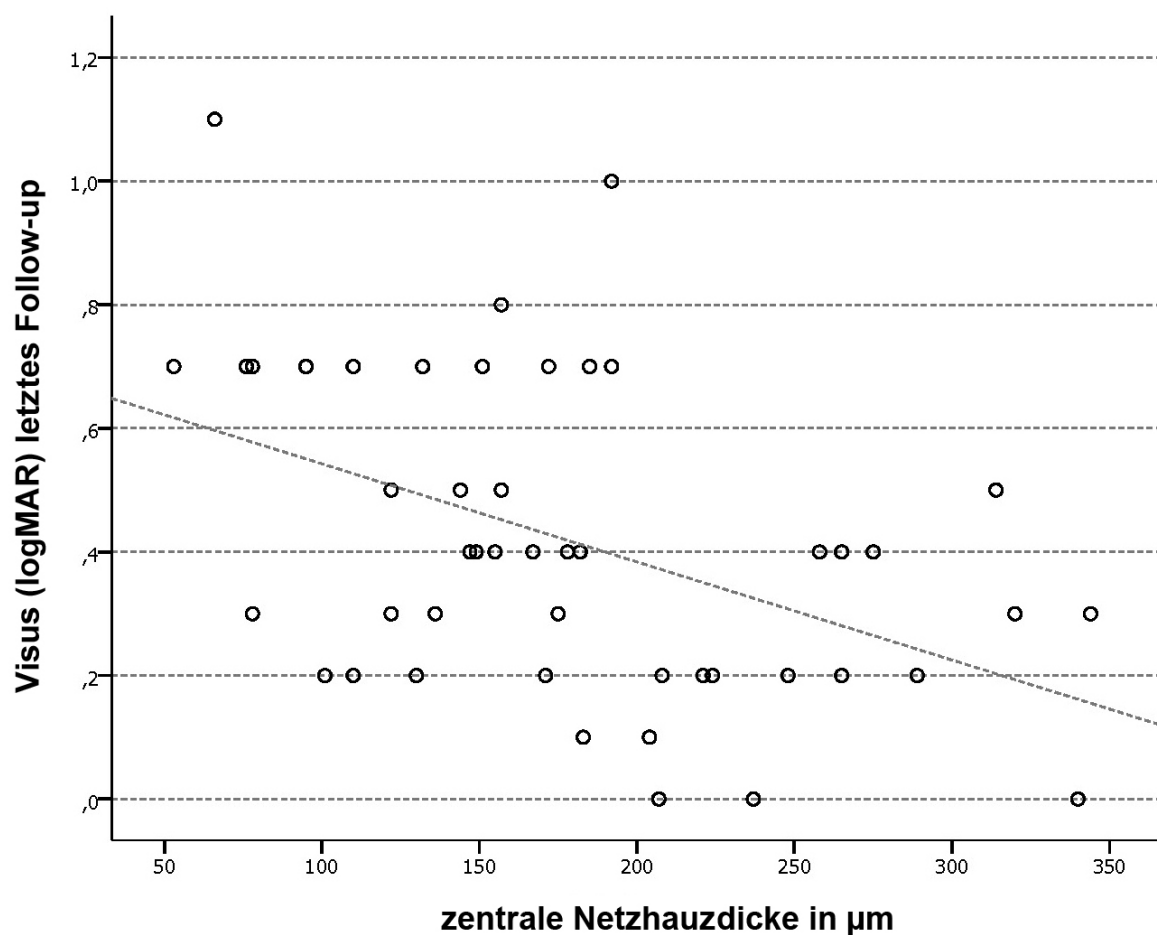


Abb. 19: Korrelation zwischen der Netzhautdicke und dem Visus bei letzter Untersuchung (Spearman-Rho = -0,445).

#### 4. Diskussion

Ziel der Studie war es, die anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach Vitrektomie mit Applikation von autologem TK oder VB, bei persistierenden MF an einem großen Patientenkollektiv zu evaluieren.

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie sind:

1. Die Mehrheit der persistierenden MF kann durch eine zweite Vitrektomie mit Eingabe von autologem TK und Gas verschlossen werden.
2. Eine Vitrektomie mit Applikation von VB und Gas ist nicht wirksam.
3. Persistierende MF, die nach der ersten Vitrektomie einen vergrößerten Durchmesser aufweisen, haben eine signifikant niedrigere finale Verschlussrate.
4. Die Morphologie des MF (atropher oder elevierter Rand) hat weder vor der ersten, noch vor der zweiten Operation einen Einfluss auf die endgültige Verschlussrate.

Es liegt derzeit keine generelle Therapieempfehlung der ophthalmologischen Fachgesellschaften bei persistierenden MF nach Vitrektomie (PPV) vor.

Eine gängige Methode bei persistierenden MF ist eine erneute PPV mit intravitrealer Gaseingabe ohne die Applikation von Adjuvanzen auf das MF. Die Erfolgsaussichten sind mit dieser Methode in der Literatur jedoch nur mit 20 – 69 % angegeben. So berichten *Moisseiev et al.* über eine erneute Vitrektomie mit Gaseingabe und Peeling der ILM bei persistierenden MF ohne die Gabe von Adjuvanzen und erreichten damit eine Verschlussrate von 69 % (20/29 Patienten) (*Moisseiev et al.*, 2013). *D'Souza et al.* erreichen mit der gleichen Methode eine noch niedrigere Verschlussrate von nur 47 % bei 14 von 30 Augen (*D'Souza et al.*, 2011).

*Cillino et al.* vergleichen die Effektivität von schwerem Silikonöl (Densiron 68) versus einer  $C_2F_6$  Gastamponade bei persistierenden MF. Sie beschreiben bei der Anwendung von Gas eine Verschlussrate von nur 30 % (3/10), bei der Anwendung von Silikonöl eine Verschlussrate von 82 % (9/11). Die gute Verschlussrate nach Silikonöltamponade wird allerdings erkauft mit einer erneuten Belastung für den Patienten durch die notwendige operative Entfernung des Öls nach einigen Monaten. Außerdem ist eine mögliche retinale Toxizität des schweren Silikonöls noch nicht abschließend geklärt (Cillino et al., 2016).

TK ist bekannt dafür, die Verschlussrate von MF bei der ersten Vitrektomie zu verbessern. So konnten *Minihan et al.* zeigen, dass die Verschlussrate nach PPV mit Gas allein bei 75 % lag und durch die zusätzliche Verwendung von TK auf 96 % gesteigert werden konnte (Minihan et al., 1997). Die genaue Wirkungsweise des TK ist noch nicht vollständig erforscht. Man vermutet, dass die Freisetzung von Zytokinen wie platelet-derived growth factor (PDGF), die als Stimulanz für die Gliazellproliferation und Wundheilung wirken, dabei eine zentrale Rolle spielen könnten.

Es existieren nur wenige Daten über den Nutzen von TK bei persistierenden MF nach Vitrektomie. In unserer Studie wurde gezeigt, dass die erneute Vitrektomie mit autologem TK und Gas die anatomische Verschlussrate im Vergleich zu aus der Literatur bekannten alleinigen Vitrektomie mit Gas (s.o.) deutlich steigern kann. Die anatomische Verschlussrate in unserer Studie lag bei 85,2 % (52/61). Ähnliche Ergebnisse berichtet die Arbeitsgruppe von *Hillenkamp et al.* Hier wurde die anatomische Verschlussrate bei einer zweiten Vitrektomie mit und ohne TK Gabe verglichen. Mit TK Gabe lag der Verschluss bei 77 % (17/22 Augen) und ohne TK bei nur 40 % (2/5 Augen). Leider beinhaltet diese Studie eine geringe Fallzahl und neun der Patienten, die mit TK versorgt wurden, erhielten statt einer Gas-Tamponade eine Öl-Tamponade (Hillenkamp et al., 2007). Dies erschwert die Vergleichbarkeit zu unseren Daten. In zwei weiteren kleinen Fallserien zur Verwendung von autologem TK bei persistierenden MF wurde übereinstimmend mit unseren Ergebnissen über Verschlussraten von 78 % (21/27 Augen) bzw. 75 % (38/51 Augen) berichtet

(Dimopoulos et al., 2016; Valdeperas und Wong, 2008). Leider fehlt auch in diesen Studien eine geeignete Kontrollgruppe von Patienten, die nur mit Vitrektomie und Gas, aber ohne TK operiert wurden, um den zusätzlichen Effekt der TK genauer herauszuarbeiten.

Zu diesem Zeitpunkt existieren in der Literatur keine aufschlussreichen Daten über einen Revisionseingriff mit Vitrektomie, Gas und der Applikation von autologem VB bei persistierenden MF. Aufgrund der sehr schlechten anatomischen Verschlussrate in unserer Studie von 7,1 % (1/14 Augen), halten wir die Verwendung von VB bei persistierenden MF für nicht sinnvoll. *Hoerauf et al.* verglich die Ergebnisse einer C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> Gastamponade mit TK oder VB bei primärer Vitrektomie bei MF (also nicht bei persistierenden MF) an 44 Augen. 30 Patienten wurden mit TK und 14 Patienten mit VB behandelt. Bei der Patientengruppe mit VB wurde von einer wesentlich geringeren Lochverschlussrate von 36,4 % berichtet, wobei die Verschlussrate bei der Patientengruppe mit TK bei 93,9 % lag. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass VB nicht genügend Wachstumsfaktoren enthält und sich eher negativ auf die Proliferation der Gliazellen auswirkt. Darüber hinaus stellten Sie fest, dass sich VB im Gegensatz zu TK im Bereich des MF postoperativ viel schneller auflöst (*Hoerauf et al.*, 2001). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Behandlungsmöglichkeit mit autologem VB aufgrund der schlechten Ergebnisse und Datenlage für Patienten mit MF nicht empfohlen werden kann. Dies deckt sich mit den von uns analysierten Daten bei persistierenden MF.

Wir werteten mittels OCT verschiedene Parameter der Netzhautmorphologie aus, die möglicherweise mit der finalen Lochverschlussrate und dem postoperativen Visus korreliert sein könnten. Wir konnten zeigen, dass übereinstimmend mit Daten von *Hillenkamp et al.* der Durchmesser des MF vor der ersten und vor der zweiten Vitrektomie keinen Einfluss auf die finale Verschlussrate hatte. Interessanterweise hatte sich allerdings der mittlere Durchmesser der MF, die sich letztendlich nicht verschlossen signifikant von der ersten zur zweiten Operation vergrößert. Daher scheint ein zunehmender Durchmesser der MF nach der ersten Vitrektomie ein Risikofaktor für ein final persistierendes MF zu sein.

*Hillenkamp et al.* ermittelten außerdem einen wesentlichen Einfluss der präoperativen Morphologie des MF auf einen erfolgreichen Verschluss der MF (Hillenkamp et al., 2007). Er beschreibt, dass die Ränder eines MF im elevierten Zustand günstiger für den anatomischen Verschluss sind, als eine atrophische Konfiguration. Aufgrund dieser Angaben erwarteten wir ebenso einen günstigeren Verlauf bei MF mit elevierten als atrophen Rändern. Interessanterweise fanden wir jedoch weder vor der ersten Operation, noch vor der zweiten Operation einen signifikanten Einfluss der Morphologie auf die finale Verschlussrate. Somit spielte die Konfiguration des Foramens in unserem Patientenkollektiv eine eher untergeordnete Rolle und die Anwendung von TK scheint einen größeren Einfluss auf die Verschlussrate zu haben, als die Morphologie des MF.

Unabhängig davon, ob eine Adjuvanz verwendet wird, ist der Visus bei persistierenden MF, die erst nach einer zweiten Vitrektomie geschlossen wurden, schlechter als bei MF, welche nach der ersten Vitrektomie bereits einen erfolgreichen Verschluss aufzeigten. *D'Souza* und *Moisseiev* berichten über eine postoperative Sehschärfe (logMAR) bei verschlossenen MF nach zweiter Vitrektomie mit Gas aber ohne Verwendung von TK von 0,7 und 0,8 (*D'Souza et al.*, 2011; *Moisseiev et al.*, 2013). *Dimopoulos* und *Valldeperas* zeigen eine vergleichbare endgültige Sehschärfe nach zweiter Vitrektomie mit Gas sowie der Anwendung von TK (*Dimopoulos et al.*, 2016; *Valldeperas und Wong*, 2008). Auch die Verwendung von Silikonöl (*Densiron*) weist vergleichbare Ergebnisse auf (*Lappas et al.*, 2009; *Rizzo et al.*, 2009). Im Gegensatz dazu erreichten unsere Patienten mit verschlossenen MF einen deutlich besseren Visus (im Mittel 0,4 logMAR) bei der letzten Nachsorgeuntersuchung. Dieses gute Endergebnis kann auch auf die vergleichsweise lange Nachbeobachtungszeit in unserem Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Bekannt ist, dass die visuelle Rehabilitation nach Makulaforamenchirurgie über mehrere Jahre verlaufen kann (*Purtskhvanidze et al.*, 2013). Mit Hilfe des SD-OCT kann postoperativ ein detaillierter morphologischer Befund der Makulastruktur erhoben werden. Wir stellen dabei fest, dass ein Wiederherstellen der äußeren Netzhautschichten mit einem besseren Visus vergesellschaftet ist. Das Augenmerk liegt hierbei auf einem Defekt der sogenannten IS/OS Linie („inner segment/outer

segment“ der Photorezeptoren), der anhand des OCT zu beurteilen ist. Patienten in unserer Studie mit einem Defekt der IS/OS Linie im OCT hatten einen signifikant schlechteren Visus als Patienten, die einen solchen Defekt nicht aufwiesen. Es zeigte sich außerdem eine mäßige Korrelation zwischen der Defektgröße und des postoperativ erreichten Visus. Dies deckt sich mit den Daten aus der Literatur. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine intakte foveale IS/OS Linie im OCT mit einem besseren Visus einhergeht (Oh et al., 2010; Mayer et al., 2014). Auch die postoperative foveale Netzhautdicke korrelierte bei unseren Patienten mit dem Visus. Es zeigte sich, dass der postoperative Visus umso schlechter war, je dünner die Netzhaut im Bereich des ehemaligen MF geblieben ist.

Kürzlich ist eine mögliche neue chirurgische Technik zur Behandlung refraktärer MF vorgestellt worden (Morizane et al., 2014; Pires et al., 2016). Hierbei wird eine sogenannte Translokation von Teilen der Membrana limitans interna (ILM) in das MF beschrieben. Die in das MF eingefügte ILM soll dabei als „Leitschiene“ für die Wundheilung dienen. *Pires et al* berichten über 12 Augen mit therapierefraktärem MF, von den 11 nach ILM Translokation verschlossen werden konnten. Der mittlere Visus war allerdings nur 20/160 und nur 16,7 % der Fälle erreichten einen endgültigen Visus von  $\geq 20/63$ . Die ILM-Translokation Technik zeigte damit schlechtere funktionelle Ergebnisse im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv. Weitere Studien müssen folgen, um dieses neue Therapieverfahren zu evaluieren.

Zu beachten sind bei unserer Studie einige Limitationen, wie z.B. die retrospektive Auswertung der Daten. Weiterhin fehlte eine Kontrollgruppe, bei der die Ergebnisse einer alleinigen Re-Vitrektomie mit Gasfüllung denen der Re-Vitrektomie mit Gas und TK oder VB als zusätzliche Adjuvanz direkt gegenübergestellt werden können. Wir haben daher unsere Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten Resultaten nach alleinigen Re-Vitrektomie mit Gas und ohne TK verglichen. Die Realisierung einer solchen Kontrollgruppe ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der postoperativen Persistenz der MF schwierig und in der Literatur fehlt daher in allen Auswertungen ebenfalls eine Kontrollgruppe.

Ein weiterer Nachteil ist, dass die VB-Gruppe wesentlich kleiner als die TK-Gruppe

ist, da VB nur eingesetzt wurde, wenn aus organisatorischen oder gesundheitlichen Gründen des Patienten kein TK hergestellt werden konnte. Dies erschwert die statistische Vergleichbarkeit. Allerdings war die Verschlussrate in der VB-Gruppe so gering (1 Auge von 7 Augen), dass nicht zu erwarten ist, dass eine größere Fallzahl das Ergebnis wesentlich beeinflusst hätte.

Zusammenfassend stellt die Re-Vitrektomie mit Gas und autologer TK Eingabe eine sehr effektive Behandlungsmethode therapierefraktärer Makulaforamina dar, die ein vergleichsweise gutes funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf zeigt. Eine Applikation von VB führt dagegen in der Regel nicht zu einem Verschluss des MF.



## **5. Zusammenfassung**

Bei einem idiopathischen Makulaforamen (MF) handelt es sich um einen Netzhautdefekt im Bereich der Fovea centralis, der durch alle Schichten durchgreifend ist. Eine mögliche Ursache für die Entstehung sind tangentielle Traktionskräfte, die auf die prämakuläre Glaskörpermembran und die inneren Netzhautschichten wirken. Diese Zug- oder Scherkräfte bewirken ein Auseinanderweichen der fovealen Photorezeptoren. Auch werden antero-posteriore Kräfte zwischen hinterer Glaskörpergrenzmembran und der Netzhaut als mögliche Auslöser eines idiopathischen MF diskutiert. Bei den Patienten kommt es durch den Defekt in der zentralen Netzhaut zu einer ausgeprägten Visusminderung mit Verlust der Lesefähigkeit innerhalb von wenigen Wochen.

Heutzutage kann das idiopathische MF erfolgreich mittels Vitrektomie, Entfernung der perifovealen Membrana limitans interna (ILM-Peeling) und passagerer intraokulärer Gastamponade behandelt werden. Es werden damit Lochverschlussraten von 90 % erreicht. In ca. 10 % der Fälle persistiert jedoch das idiopathische MF nach dieser Operation. Richtlinien der ophthalmologischen Fachgesellschaften zur Behandlung dieser persistierenden idiopathischen MF bestehen nicht. Chirurgische Strategien umfassen eine erneute Vitrektomie mit Gaseingabe, eine Vitrektomie mit Eingabe von Silikonöl oder eine Vitrektomie mit Eingabe von autologem Thrombozytenkonzentrat (TK) oder Vollblut (VB) als wundheilungsförderndes Adjuvanz. Die Wertigkeit dieser Therapieversuche ist nach wie vor Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion, da die entsprechenden Studien meist nur eine kleine Fallzahl, eine kurze Nachbeobachtungszeit und/oder keine gute morphologische Dokumentation aufweisen.

In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir daher an einem großen Patientenkollektiv mit persistierenden idiopathischen MF die anatomischen Verschlussraten und funktionellen Ergebnisse nach Re-Vitrektomie mit Gastamponade und Applikation von autologem TK bzw. autologem VB. Es wurden 75 Augen mit persistierenden idiopathischen MF nach initialer Vitrektomie,

ILM-Peeling und Gasfüllung ausgewertet. Alle erhielten eine zweite Vitrektomie mit Gastamponade und Eingabe von autologem TK (n = 61) oder VB (n = 14). Prä- und postoperativ wurde der bestkorrigierte Visus bestimmt und die Morphologie der Makula mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) analysiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 58 Monate (Spanne: 3 – 147). Der Abstand zwischen der ersten und der zweiten Operation betrug im Schnitt drei Monate (Spanne: 1 – 45). Nach der zweiten Vitrektomie zeigte sich eine Verschlussrate der MF von 85,2 % (52/61 Augen) in der Thrombozytengruppe (TK-Gruppe) und 7,1 % (1/14 Augen) in der Vollblutgruppe (VB-Gruppe) ( $p = 0,0001$ ). In der TK-Gruppe kam es bei verschlossenem MF zu einem Anstieg der Sehschärfe (logMAR) von 1,0 präoperativ auf 0,4 postoperativ. Die präoperative morphologische Konfiguration des MF („atroph“ oder „elevierte“ Ränder) hatte keinen Einfluss auf die finale Verschlussrate. Postoperativ konnten wir eine Assoziation zwischen der Integrität der äußeren Netzhautschichten (IS/OS-Linie) mit dem Visus aufzeigen. Augen mit einer intakten IS/OS Linie hatten einen signifikant besseren Visus als Augen mit einem Defekt der IS/OS Linie. Auch die Länge des IS/OS Defektes korrelierte mit der postoperativen Sehschärfe. Ebenfalls korrelierte die Dicke der gesamten Netzhautschichten mit dem Visus. Je dünner die Netzhaut postoperativ, desto schlechter der Visus.

Zusammenfassend stellt eine Re-Vitrektomie mit Gas und autologer Thrombozytenkonzentrategie eine effektive Behandlungsmethode therapieresistenter Makulaforamina, mit vergleichsweise gutem funktionellen Ergebnis, dar. Eine Applikation von Vollblut führt dagegen in der Regel nicht zu einem Verschluss des Makulaforamens.

## 6. Literaturverzeichnis

- Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Müller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 865 – 883.
- Burk A, Burk ROW. Checkliste Augenheilkunde. *Thieme Verlag, Stuttgart*. 2014; 5. Auflage: 78 – 79, 505.
- Cillino S, Cillino G, Ferraro LL, Casuccio A. Treatment of persistently open macular holes with heavy silicon oil (Densiron 68) versus C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>. A prospective randomized study. *Retina*. 2016; 36: 688 – 694.
- Dimopoulos S, William A, Voykov B, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Anatomical and visual outcomes of autologous thrombocyte serum concentrate in the treatment of persistent full-thickness idiopathic macular hole after ILM peeling with brilliant blue G and membrane blue dual. *Acta Ophthalmol*. 2016; doi: 10.1111/aos.12971. [Epub ahead of print].
- D'Souza MJ, Chaudhary V, Devenyi R, Kertes PJ, Lam WC. Re-operation of idiopathic full-thickness macular holes after initial surgery with internal limiting membrane peel. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 1564 – 1567.
- Gass JD. Age-dependent idiopathic macular foramen. Current concepts of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ophthalmologe* 1995; 92: 617 – 625.
- Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106: 629 – 639.
- Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 744 – 751.
- Hillenkamp J, Kraus J, Framme C, Jackson TL, Roider J, Gabel V-P, Sachs HG. Retreatment of full-thickness macular hole: predictive value of optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 1445 – 1449.
- Hoerauf H, Klüter H, Joachimmeyer E, Roider J, Framme C, Schlenke P, Kirchner H, Laguna H. Results of vitrectomy and the no-touch-technique using autologous adjuvants in macular hole treatment. *Int Ophthalmol*. 2001; 24: 151 – 159.
- Kampik A. Brief overview of the molecular structure of normal and aging human vitreous. *Retina*. 2012; 32: 179 – 180.
- Kanski JJ, Bowling B. Klinische Ophthalmologie. *Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München*. 2012; 7. deutsche Auflage: 607 – 626, 642 – 645.

- Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 654 – 659.
- Knapp H. The Inaccuracy introduced into the Determination of Visual Acuteness by disregarding the Magnifying or Diminishing Power of Spectacles. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1869; 1: 9 – 14.
- la Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80: 579 – 587.
- Lang GK. Augenheilkunde. *Thieme Verlag, Stuttgart*. 2014; 5. überarbeitete Auflage: 208 – 227.
- Lappas A, Heinrich Foerster AM, Kirchhof B. Use of heavy silicone oil (Densiron-68®) in the treatment of persistent macular holes. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87: 866 – 870.
- Lüllmann-Rauch R. Histologie. *Thieme Verlag, Stuttgart*. 2003; 1. Auflage: 488 – 510.
- Mayer WJ, Reznicek L, Neubauer AS, Wolf A, Kampik A, Haritoglou C. Funktional and morphological correlations in macular hole surgery. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014; 231: 54 – 60.
- McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1366 – 1369.
- Minihan M, Goggin M, Cleary PE. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor beta 2. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81: 1073 – 1079.
- Moisseiev E, Fabian ID, Moisseiev J, Barak A. Outcomes of repeated pars plana vitrectomy for persistent macular holes. *Retina*. 2013; 33: 1137 – 1143.
- Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, Hosogi M, Shirakata Y, Okanouchi T. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157: 861 – 869.
- Oh J, Smiddy WE, Flynn HWJr, Gregori G, Lujan B. Photoreceptor inner/outer segment defect imaging by spectral domain OCT and visual prognosis after macular hole surgery. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 1651 – 1658
- Pires J, Nadal J, Gomes NL. Internal limiting membrane translocation for refractory macular holes. *Br J Ophthalmol*. 2016; doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308299. [Epub ahead of print].

- Purtskhvanidze K, Treumer F, Junge O, Hedderich J, Roeder J, Hillenkamp J.  
The long-term course of functional and anatomical recovery after macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 4882 – 4891.
- Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Vento A, Cresti F, Miniaci S, Romagnoli MC. Heavy silicone oil (Densiron-68) for the treatment of persistent macular holes: Densiron-68 endotamponade for persistent macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 1471 – 1476.
- Ryan SJ. Retina. *Elsevier GmbH*. 2013; 5<sup>th</sup> Edition, Section 1: 82 – 90.
- Schumann RG, Eibl KH, Zhao F, Scheerbaum M, Scheler R, Schaumberger MM, Wehnes H, Walch AK, Haritoglou C, Kampik A, Gandorfer A.  
Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 7822 – 7834.
- Spiteri Cornish K, Lois N, Scott N, Burr J, Cook J, Boachie C, Tadayoni R, la Cour M, Christensen U, Kwok A. Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Ophthalmology*. 2014; 121: 649 – 655.
- Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 390 – 393.
- Valldeperas X, Wong D. Is it worth reoperating on macular holes? *Ophthalmology*. 2008; 115: 158 – 163.

## 7. Anhang

Kreuztabelle

			foramen config. präop 1. OP		Gesamt
			atrophisch	eleviert	
Adjuvanz	Thrombozyten	Anzahl	22	33	55
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	88,0%	78,6%	82,1%
	Eigenblut	Anzahl	3	9	12
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	12,0%	21,4%	17,9%
Gesamt	Anzahl		25	42	67
	% innerhalb von foramen config. präop 1. OP		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,948 <sup>a</sup>	1	,330		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,415	1	,520		
Likelihood-Quotient	,993	1	,319		
Exakter Test nach Fisher				,512	,264
Zusammenhang linear-mit-linear	,933	1	,334		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,48.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Kreuztabelle 1: MF Konfiguration präoperativ 1. OP unterteilt nach atrophisch oder eleviert, in der Thrombozyten- und Eigenblut-Gruppe.

Kreuztabelle

			foramen config. präop 2. OP		Gesamt
			atrophisch	eleviert	
Adjuvanz	Thrombozyten	Anzahl	7	50	57
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	77,8%	82,0%	81,4%
	Eigenblut	Anzahl	2	11	13
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	22,2%	18,0%	18,6%
Gesamt	Anzahl		9	61	70
	% innerhalb von foramen config. präop 2. OP		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,091 <sup>a</sup>	1	,763		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,087	1	,767		
Exakter Test nach Fisher				,670	,531
Zusammenhang linear-mit-linear	,090	1	,765		
Anzahl der gültigen Fälle	70				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,67.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Kreuztabelle 2: MF Konfiguration präoperativ 2.OP unterteilt nach atrophisch oder eleviert, in der Thrombozyten- und Eigenblut-Gruppe.

Kreuztabelle				
			foramen config. präop 1. OP	
			atrophisch	eleviert
MF nach 2.OP	verschlossen	Anzahl	19	30
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	76,0%	71,4%
	offen	Anzahl	6	12
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	24,0%	28,6%
Gesamt	Anzahl		25	42
	% innerhalb von foramen config. präop 1. OP		100,0%	100,0%

Kreuztabelle			
			Gesamt
MF nach 2.OP	verschlossen	Anzahl	49
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	73,1%
	offen	Anzahl	18
		% innerhalb von foramen config. präop 1. OP	26,9%
Gesamt	Anzahl		67
	% innerhalb von foramen config. präop 1. OP		100,0%

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,167 <sup>a</sup>	1	,683		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,015	1	,902		
Likelihood-Quotient	,168	1	,682		
Exakter Test nach Fisher				,780	,456
Zusammenhang linear-mit-linear	,164	1	,685		
Anzahl der gültigen Fälle	67				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,72.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Kreuztabelle 3: MF Konfiguration präoperativ 1.OP unterteilt nach atrophisch oder eleviert bei den MF, die postoperativ verschlossen oder offen waren.



Kreuztabelle				
			foramen config. präop 2. OP	
			atrophisch	eleviert
MF nach 2.OP	verschlossen	Anzahl	8	43
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	88,9%	70,5%
	offen	Anzahl	1	18
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	11,1%	29,5%
Gesamt	Anzahl		9	61
	% innerhalb von foramen config. präop 2. OP		100,0%	100,0%

Kreuztabelle			
			Gesamt
MF nach 2.OP	verschlossen	Anzahl	51
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	72,9%
	offen	Anzahl	19
		% innerhalb von foramen config. präop 2. OP	27,1%
Gesamt	Anzahl		70
	% innerhalb von foramen config. präop 2. OP		100,0%

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,342 <sup>a</sup>	1	,247		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,573	1	,449		
Likelihood-Quotient	1,565	1	,211		
Exakter Test nach Fisher				,427	,233
Zusammenhang linear-mit-linear	1,323	1	,250		
Anzahl der gültigen Fälle	70				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,44.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Kreuztabelle 4: MF Konfiguration präoperativ 2.OP unterteilt nach atrophisch oder eleviert bei den MF, die postoperativ verschlossen oder offen waren.

## 8. Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich beim Zustandekommen dieser Arbeit unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. J. Roider**, dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, der es mir ermöglichte, meine Arbeit in der Kieler Augenklinik zu schreiben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn **PD Dr. F. Treumer** bedanken, für die Aufgabenstellung dieser Arbeit und die Unterstützung in vielfältiger Hinsicht, u.a. für den stetigen und anregenden Meinungsaustausch im gesamten Verlauf und die guten Ratschläge rund um die Arbeit.

Ich bedanke mich auch bei **Dr. K. Purtskhvanidze**, der mich oft bei der Evaluierung der OCT Bilder unterstützte.

Mein Dank gilt auch den Patienten, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel ihre Behandlung durchführten und sich damit einverstanden erklärten, dass ihre Daten für Forschung und Lehre genutzt werden.

Des Weiteren danke ich Herrn **Dipl.-Inform. J. Hedderich** aus dem Institut für medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität für die Hilfe bei der Auswertung der Daten und für die Erstellung der Statistik.

Von Herzen danke ich meiner ganzen Familie, besonders meinen Eltern und meinem Freund, die mich während der gesamten Zeit motiviert und unterstützt haben, wo sie konnten.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.